

**LOKALISATION DES SENTINELLYMPHKNOTENS BEI
PATIENTINNEN MIT ZERVIXKARZINOM**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Stefanie Bongardt
geboren am 29.05.1980 in Rodewisch

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A. Schneider, M.P.H., Berlin
2. Prof. Dr. med. T. Wendt, Jena
3. Prof. Dr. med. M.W. Beckmann, Erlangen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2006

Abkürzungsverzeichnis

Lnn.	Lymphonodi
SLN	Sentinellymphknoten
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
Tc	Technetium
BMI	Body-mass-index

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung.....	7
3	Ziele der Arbeit	14
4	Methodik.....	16
5	Ergebnisse.....	21
5.1	Detektion der SLN und Seitenverteilung.....	21
5.2	Gesamtverteilung der SLN	23
5.3	SLN-Verteilung in Abhängigkeit von der Markierungssubstanz	24
5.3.1	Markierung mit Patentblau®	24
5.3.2	Markierung mit Technetium	26
5.3.3	Markierung mit Patentblau® und Technetium	27
5.4	SLN-Verteilung in Abhängigkeit von der Histologie	31
5.5	SLN-Verteilung in Korrelation zum Tumorstadium.....	35
5.5.1	Stadium IA	35
5.5.2	Stadium IB	36
5.5.3	Stadium IIA	38
5.5.4	Stadium IIB	39
5.5.5	Stadium III und IV	40
6	Diskussion	43
7	Schlussfolgerungen	53
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	55
9	Anhang	66
	Lebenslauf	67
	Danksagung	68
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	69

1 Zusammenfassung

Beim Sentinelkonzept wird mit Hilfe lymphgängiger Substanzen (Farbstoffe oder radioaktiv markierte Trägersubstanzen) versucht, den/die ersten von einem Tumor befallenen Lymphknoten zu detektieren und als repräsentativ für das gesamte lokoregionäre Lymphgebiet zu exstirpieren und histologisch zu evaluieren (Echt et al. 1999, Edwards et al. 2001, Gould et al. 1959, Cabanas 1977).

Seit der Erstbeschreibung des Sentinelkonzepts beim Zervixkarzinom 1999 wurden mehrere Studien über die Durchführbarkeit, Detektionsrate, Sensitivität und die Rate falsch negativer Sentinellymphknoten veröffentlicht (Echt et al. 1999, Edwards et al. 2001, Levenback 2000, O'Boyle et al. 2000, Dargent und Enria 2003, Dargent et al. 2000a, Lantzsch et al. 2001, Angioli et al. 2005, Barranger et al. 2004, Barranger et al. 2003, Benedet et al. 2001, Buist et al. 2003, Chung et al. 2003, Gil-Moreno et al. 2004, Lambaudie et al. 2003, Levenback et al. 2002, Lin et al. 2005, Malur et al. 2001, Marchiole et al. 2004, Martinez-Palones et al. 2003, Medl et al. 2000, Niikura et al. 2004, Plante et al. 2003, Pijpers et al. 2004, Rob et al. 2005, Silva et al. 2005, Van Dam et al. 2003, Verheijen et al. 2000, Wydra et al. 2003). Die exakte Lokalisation der SLN beim Zervixkarzinom dagegen wurde nur bei wenigen Autoren dargestellt (Dargent und Enria 2003, Gil-Moreno et al. 2004, Barranger et al. 2004, Martinez-Palones et al. 2003, Silva et al. 2005, Van Dam et al. 2003, Levenback et al. 2002, Malur et al. 2001, Angioli et al. 2005, Benedetti-Panici et al. 1995). Inwieweit eine Abhängigkeit der SLN-Lokalisation vom Tumorstadium, vom histologischen Typ des Zervixkarzinoms und der verwendeten Markersubstanz besteht, wurde bisher noch nicht evaluiert.

Aus diesem Grund analysierten wir retrospektiv die Ergebnisse der Sentinellymphknotenverteilung bei 151 Patientinnen, die an der Uterus-3-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Validierung des Sentinelkonzepts teilnahmen, unter Beachtung der Tumorhistologie, des Tumorstadiums und der verwendeten Markersubstanz. Die Verteilung der Tumorstadien entsprechend FIGO war folgende: Stadium IA n=21, IB n=95, IIA n=14, IIB n=18, IIIB n=2 und IV n=1. In der Mehrzahl der Zervixkarzinome handelte es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome (75,5%), die übrigen waren Adenokarzinome (24,5%).

Bei 77 der 151 (51%) Patientinnen wurde mit Patentblau® markiert, bei 11 Patientinnen (7,3%) mit Technetium 99m und bei 63 Patientinnen (41,7%) kombiniert mit Patentblau® und Technetium. Insgesamt wurden 406 SLN exstirpiert, durchschnittlich 2,7 (1-7) SLN pro Patientin. Mehr als ein SLN wurde bei 111 Patientinnen detektiert. Bei 70 Detektionen (46,4%) (35 rechts, 35 links) waren die SLN unilateral lokalisiert, bei 81 Detektionen (53,4%) bilateral. 4,2% der SLN waren aortal lokalisiert, 5% der SLN an der A. iliaca communis, 4,9% an der A. iliaca externa, 7,9% an der A. iliaca interna, 70,9% interiliakal und 7,1% parametran.

Unabhängig von der verwendeten Detektionssubstanz wurden die meisten SLN interiliakal detektiert (Patentblau 70,6%, Tc 66,7%, Tc und Patentblau 71,6%). Mit der kombinierten Methode wurden signifikant mehr SLN pro Patientin detektiert (3,3 SLN mit Tc und Blau vs. 2,3 SLN mit Blau vs. 1,9 SLN mit Tc) ($p=0,012$). Außerdem wurden mit der kombinierten Methode signifikant mehr ($p=0,001$) bilaterale SLN als mit den jeweils einzelnen Markierungen detektiert (71,4% mit Tc und Blau vs. 41,6% mit Blau und 36,4% mit Tc). Zwischen den histologischen Typen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom gab es keinen Unterschied in der Verteilung der SLN. In allen Tumorstadien war die Mehrheit der SLN im interiliakalen Bereich lokalisiert (FIGO IA 76%, IB 68%, IIA 62%, IIB 83%, III und IV 88%). Dies entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls SLN am häufigsten im Bereich der A. iliaca externa und interiliakal lokalisieren konnten (Buist et al. 2003, Dargent und Enria 2003, Dargent et al. 2000a, Lambaudie et al. 2003, Levenback et al. 2002, Lantzsch et al. 2001, Martinez-Palones et al. 2003, Niikura et al. 2004, O'Boyle et al. 2000, Plante et al. 2003, Rob et al. 2005, Silva et al. 2005, Verheijen et al. 2000, Barranger et al. 2003, Bocciolone et al. 2003, Echt et al. 1999, Medl et al. 2000, Edwards et al. 2001, Rhim et al. 2002, Malur et al. 2001, Van Dam et al. 2003). Damit können mit der Entfernung der SLN aus dem Gebiet der A. iliaca externa und interiliakal mehr als 75% aller SLN erfasst werden. Die Verteilung der SLN ist vom Tumorstadium und der Tumorhistologie unabhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal die Verteilung der Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in Abhängigkeit von der Tumorhistologie, dem Tumorstadium und der verwendeten Markierungssubstanz beschrieben und ein standardisiertes Schema zur Dokumentation der SLN-Verteilung vorgeschlagen.

2 Einleitung

Das Zervixkarzinom ist in Deutschland der häufigste Genitalkrebs der unter 50-jährigen Frauen und das häufigste Karzinom der Frauen in den Entwicklungsländern (Torhorst et al. 2004) (Jennings et al. 1992). Weltweit erkranken ca. 500000 Frauen pro Jahr am Zervixkarzinom, wobei die Mehrzahl dieser Frauen in der dritten Welt lebt. Die Inzidenz variiert weltweit zwischen 5 (Spanien) und 45 (Kolumbien) pro 100000 Frauen pro Jahr. In Deutschland lag die Inzidenz 2001, gemessen an den Zahlen des Saarlandes, bei 15,6 pro 100000 Frauen pro Jahr. Weltweit sterben etwa 350000 Frauen jährlich an dieser Erkrankung.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 52,5 Jahren. Die Altersverteilung weist zwei Gipfel auf, einen zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr und einen zwischen 60. und 64. Lebensjahr (Beckmann 2004). Ätiologisch ist für die Karzinomentstehung eine Infektion mit High-risk humanen Papillomviren unabdingbar (zur Hausen 2002, zur Hausen 1996).

Die Therapie des histologisch nachgewiesenen Zervixkarzinoms sollte individuell stadienabhängig erfolgen, möglichst nach operativem (laparoskopischem) Staging (Klemm et al. 2005). Grundsätzlich stehen die radikale Hysterektomie mit systematischer pelviner (und paraaortaler Lymphonodektomie) in den frühen Tumorstadien bis zum FIGO Stadium IIA (B) und die primäre Radiochemotherapie zur Wahl. Bei einem frühinvasiven Zervixkarzinom unter 2 cm Größe kann eine fertilitätserhaltende Operation (Trachelektomie nach Dargent) durchgeführt werden (Dargent et al. 2000b, Dargent 2001). Die Entscheidung über eine optimale Therapie erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen gynäkologischen Onkologen, Strahlentherapeuten, Anästhesisten und Pathologen. Operation und simultane Radiochemotherapie zeigen in den Frühstadien (FIGO I und FIGO Ila) keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate (Landoni et al. 1997). Aufgrund der Erhaltung der Sexualfunktion, der Vermeidung von chronischen Harnblasenkomplikationen und der Möglichkeit, die ovarielle Funktion zu erhalten, werden Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom jedoch zumeist primär operiert (Potter et al. 1990). Finden sich im Operationspräparat jedoch zusätzliche Risikofaktoren wie lymph- und

hämangischer Befall, eine tiefe Stromainvasion, ein parametraner Befall, eine Lymphknotenmetastasierung oder nicht tumorfreie Resektionsränder der entfernten Parametrien, wird zumeist die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt, die eine deutliche Zunahme der Morbidität mit sich bringt (Peters et al. 2000).

Die systematische pelvine Lymphonodektomie umfasst die Entfernung aller Lymphknoten im Bereich der Beckengefäße. Es werden die Lymphknoten medial und lateral der A. und V. iliaca externa, um die Vasa iliaca communes sowie im Bereich der A. und V. obturatoria bis zum Beckenboden entfernt. Bei pelvinem Lymphknotenbefall sollte die paraaortale Lymphonodektomie bis zur Höhe der Nierengefäße erfolgen. Bei paraaortalem Befall sollte eine geplante radikale Hysterektomie unterlassen und eine primäre Radiochemotherapie mit paraaortalem Feld durchgeführt werden (Beckmann 2004, Whitney und Stehmann 2000).

Neben der Tumorgröße und einem Tumoreinbruch in Blutkapillaren ist der Lymphknotenstatus einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (Dietl 1999). Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt im Stadium I von 85% bei tumorfreien Lymphknoten auf 50% bei Lymphknotenmetastasen (Dietl 1999). Ob dabei die Anzahl metastasierter Lymphknoten ein entscheidendes prognostisches Kriterium beim Zervixkarzinom ist, ist umstritten (Tinga et al. 1990). Ebenfalls strittig ist, ob eine komplette Lymphonodektomie bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall neben dem diagnostischen zusätzlich einen therapeutischen Vorteil bringt. Einige Studien bestätigen einen Überlebensvorteil durch Debulking bei Metastasierung, da hierdurch die Tumorlast vermindert und die Wirksamkeit der adjuvanten Bestrahlung potentiell verbessert werden kann (Taussig 1943, Hacker et al. 1995, Kenter et al. 2000, Morice et al. 1999, Wharton et al. 1977, Downey et al. 1989, Dietl 1999, Klemm et al. 2005).

Die Häufigkeit von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem Stadium der Erkrankung (Dietl 1999). In der Literatur wird der pelvine Lymphknotenbefall bei Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO Stadium I und II mit 0%-34% (Meigs 1945, Cherry et al. 1953) bzw. 10%-51% (Benedetti-Panici et al. 1995) (Cherry, Glücksmann et al. 1953) angegeben. Im FIGO Stadium III und IV werden Häufigkeiten von 32%-67% (Nogales und Botella-Llusià 1965b, Meigs

1945, Nogales und Botella-Llusià 1965a) bzw. 66%-75% (Chung et al. 1987, Ferraris et al. 1988) beobachtet. Das Risiko befallener paraaortaler Lymphknoten bei Frauen mit Zervixkarzinom liegt für das Stadium I bei etwa 5%, beim Stadium II bei etwa 15% und beim Stadium III bei etwa 30%. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen durch nichtinvasive Techniken ist nicht zufriedenstellend. Durch bildgebende Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie beträgt die Nachweisrate positiver Lymphknoten beim Zervixkarzinom 63-80% bzw. 77-90% (Subak et al. 1995). Andere Autoren fanden noch schlechtere Detektionsraten (Hertel et al. 2003). Vor allem für den Nachweis kleiner Lymphknotenmetastasen (kleiner 1,5 cm) oder Mikrometastasen versagt die bildgebende Diagnostik ebenso wie radiologisch gesteuerte Punktion (Morice et al. 1999). Die Sonographie ist ebenfalls zum Nachweis paraaortaler Lymphknotenmetastasen nicht zuverlässig (Heller et al. 1990). Die Lymphangiographie scheint die beste nichtinvasive Technik zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen beim Zervixkarzinom zu sein (Heller et al. 1990). Die sicherste Methode zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist jedoch das chirurgische Staging (Morice et al. 1999, Dietl 1999).

Die Lymphkapillaren des Uterus verlaufen in Endometrium, Myometrium und Perimetrium und münden in drei bis acht Lymphbahnen der präureteralen, retro-ureteralen und sakralen Gruppe (Possover 2001). Die präureterale Gruppe, die Hauptgruppe nach Leveuf et Godard, verläuft ventral der A. uterina und überkreuzt mit dieser den Ureter. Die Lymphbahnen ziehen ab dem äußeren Drittel des Lig. cardinale weiter nach lateroventral zum Lig. umbilicale laterale. In 15-30% der Fälle liegen auf dieser Strecke, lateral der Ureterkreuzung die parazervikalen Lymphknoten von Lucas-Champonniere (Reiffenstuhl 1957, Possover 2001, Leveuf et al. 1933). Die Lymphbahnen der Hauptgruppe münden lateral in die Nodi lymphatici externi mediales, die zur interiliakalen Lymphknotengruppe zählen. Die interiliakalen Lymphknoten umfassen alle Lymphknoten zwischen A. iliaca externa und A. iliaca interna (Reiffenstuhl 1957). Einzelne Lymphgefäße ziehen an den interiliakalen Lymphknoten vorbei und münden primär in die Lnn. iliaci communes laterales und in die Lnn. iliaci externi laterales (Reiffenstuhl 1957). Die hypogastrische Gruppe verläuft dorsal des Ureters entlang der V. uterina und mündet in die Nodi lymphatici interni (Possover 2001). Die hintere Gruppe verläuft

zunächst im Lig. rectovaginale nach dorsal und dann seitlich des Rektums. Sie endet entweder in den Nodi lymphatici sacrales laterales oder in den Lymphknoten des Promontoriums unterhalb der Aortenbifurkation (Nodi lymphatici sacrales mediani) (Possover 2001) oder in den aortalen Lymphknoten (Reiffenstuhl 1957).

Mehr als 90% der bei der kompletten Lymphonodektomie entfernten Lymphknoten sind histologisch tumorfrei (Noguchi et al. 1985, Kenter et al. 2000).

Durch die Entfernung pelviner, parametraner und paraaortaler Lymphknoten kann es zu intraoperativen und postoperativen Blutungen, Nervenverletzungen, Serozelenbildung, Adhäsionen und Lymphödemen der Beine kommen (Martimbeau et al. 1978, O'Boyle et al. 2000). Eine komplette Lymphonodektomie verlängert darüber hinaus die Operationsdauer und erhöht das Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie (Echt et al. 1999).

Aufgrund der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit in frühen Stadien entwickelt sich die Sentinellymphknotentechnik als eine Alternative zur systematischen Lymphonodektomie (Plante et al. 2003).

Der Begriff des Sentinellymphknotens (SLN) oder auch Türwächterlymphknotens, der erste Lymphknoten, der von den einen Tumor drainierenden Lymphgefäßen erreicht wird, wurde das erste Mal von Gould beim Parotiskarzinom geprägt (Gould et al. 1959). Der Sentinellymphknoten wird mit Hilfe eines lymphgängigen Farbstoffs oder eines Radionuklids detektiert. Bei Verwendung eines Radionuklids kann der SLN prä- oder intraoperativ mit Hilfe der Lymphoszintigraphie (Cabanas 1977, Gershenwald et al. 1998, Alex und Krag 1993, Verheijen et al. 2000) bzw. einer handgehaltenen Gammakamera detektiert werden (Kamprath et al. 2000, Plante et al. 2003). Die Sentineltechnik beruht auf der Hypothese, dass der Sentinellymphknoten der erste drainierende Lymphknoten einer anatomisch definierten Region und die histologische Untersuchung des SLN repräsentativ für die Nicht- Sentinellymphknoten ist (Cabanas 1977).

Cabanas zeigte in seinen Untersuchungen beim Peniskarzinom, dass die Pathologie des Sentinellymphknotens mit der Pathologie der regionären Lymphknoten übereinstimmte (Cabanas 1977). Bei Patienten mit malignem Melanom konnte Morton nachweisen, dass bei einem nicht metastasierten Sentinellymphknoten die anderen Lymphknoten zu über 99 % ebenfalls nicht

metastasiert waren (Morton et al. 1992). Zusätzlich zur Farbstoffmarkierung wurde die Markierung mit einem Radionuklid durchgeführt, da hierdurch die Anzahl detektierter Sentinellymphknoten erhöht werden konnte. (Gershenwald et al. 1998, Alex und Krag 1993).

In den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das Sentinelkonzept zur Vermeidung einer radikalen Lymphonodektomie beim Fehlen von Lymphknotenmetastasen zunehmend auch in das klinische Management von Frauen mit Mammakarzinom einbezogen (Krag et al. 1998, Alex und Krag 1993).

Auch bei Frauen mit Vulvakarzinom können mit einer Farbstoffinjektion und der Applikation eines radioaktiven Tracers Sentinellymphknoten nachgewiesen werden. Diese Methode war der alleinigen Farbstoffinjektion zur Identifikation des Sentinels überlegen (Terada et al. 2000, DiSaia et al. 1979).

Bei Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals ist es möglich, durch eine kombinierte Technik aus präoperativer Lymphoszintigraphie, intraoperativer Identifikation radioaktiver Lymphknoten und einem Lymphatic Mapping nach Injektion von blauem Farbstoff okkulte Metastasen zu identifizieren (Shoaib et al. 1999). Sherif zeigte bei Patienten mit Blasenkarzinom die Identifikation der Sentinellymphknoten mit einer Kombination aus Lymphoszintigraphie und Farbstoff ohne falsch negative Ergebnisse (Sherif et al. 2001). Auch bei gastrointestinalen Karzinomen wird die Wertigkeit des Sentinelkonzeptes untersucht. Diese Tumoren fallen durch häufig vom Primärtumor entfernte Lymphknotenmetastasen auf, welche durch das Sentinelkonzept identifiziert werden. Die Sensitivität des SLN als ein Indikator für Mikrometastasen liegt beim Ösophaguskarzinom bei 85%, beim Magenkarzinom bei 88% und beim kolorektalen Karzinom bei 83%. Falsch negative Ergebnisse sind vor allem mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T2 oder T3) assoziiert (Kitigawa et al. 2001).

Die Aussagekraft des Sentinellymphknotens wird auch beim Hodenkarzinom untersucht, um Patienten ohne Lymphknotenmetastasen vor einer „Übertherapie“ mit retroperitonealer Lymphadenektomie und Chemotherapie zu bewahren. In Kombination mit einer intraoperativen Technik des Lymphatic Mapping gewinnt die Lymphoszintigraphie an klinischer Bedeutung, um okkulte Lymphknotenmetastasen bei klinisch negativem Nodalstatus zu identifizieren (Tanis et al. 2002).

Auch beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wird die Sentinelmethode auf ihre Wertigkeit untersucht. (Liptay et al. 2000).

Die Lymphgefäße der Zervix wurden bereits im 19. Jahrhundert durch Quecksilber- und Farbstoffinjektionen sichtbar gemacht. So gelangte man zu einer detaillierten Beschreibung des zervikalen Lymphabflusses und wies den Lymphweg der Zervix über mehrere Lymphbahnen nach (Plentl und Friedman 1971). Die ersten intraoperativen Darstellungen der zervikalen Lymphabflussbahnen gelangen Zeit und Wilcoxon 1950 mit dem Farbstoff India Ink. Sie führten diese Methode des Lymphatic Mapping als Hilfestellung für unerfahrene Operateure ein, um bei einer radikalen Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie die Lymphknoten besser detektieren und entfernen zu können. Zeit injizierte den Farbstoff in nur eine Zervixseite und fand aber gefärbte Lymphknoten auch auf der Gegenseite; er erklärt dies durch mögliche anastomosierende Lymphgefäße zwischen beiden Beckenseiten (Zeit und Wilcoxon 1950). Eichner stellte erste systematische Untersuchungen zum Lymphabfluss der Zervix an: er beschrieb die bereits bekannten zervikalen Lymphabflusswege und erkannte, dass eine Obstruktion primärer Abflusswege zu einem Lymphabstrom über alternative Routen führte (Eichner et al. 1954).

Grönroos zeigte 1971 die Möglichkeit des radioaktiven Nachweises der zervikalen Lymphbahnen, welche von Kolbenstvedt mit der Durchführung einer präoperativen Lymphoszintigraphie und eines intraoperativen Radiogramms übernommen wurden (Grönroos et al. 1971, Kolbenstvedt und Kolstad 1974). Jedoch nutzte Kolbenstvedt diese Lymphographietechnik, um im Gegensatz zu den Zielen der Sentineltechnik eine komplette Lymphonodektomie zu erreichen, um keine Lymphknotenmetastasen zu übersehen (Kolbenstvedt und Kolstad 1974).

Iversen dokumentierte durch eine pelvine Lymphoszintigraphie mit ^{99m}Tc -Kolloid die gleiche Resorption des Markers in metastasierten und nicht metastasierten Lymphknoten (Iversen und Aas 1982).

Die ersten Untersuchungen zum Vorkommen von Sentinellymphknoten bei Frauen mit Zervixkarzinom veröffentlichten Echt et al.; sie detektierten mit Lymphazurin bei zwei von 13 Patientinnen blaugefärbte Sentinellymphknoten (Echt et al. 1999). Es folgten weitere Studien mit unterschiedlichen Farbstoffen mit Detektionsraten von mindestens 60% (Echt et al. 1999, Medl et al. 2000, O'Boyle et al. 2000,

Levenback 2000). Dargent beschrieb die erste laparoskopische Sentineltechnik mit Patentblau® mit einer Detektionsrate von 73 % (Dargent et al. 1999).

Durch Einsatz von radioaktiven Tracern zur Detektion des Sentinellymphknotens mit präoperativer Lymphoszintigraphie und intraoperativer Detektion mit einer Gammasonde wurden die Detektionsraten auf 70 bis 100 % erhöht (Anchezar et al. 2003, Edwards et al. 2001, Lantzsch et al. 2001). Kamprath wies durch präoperative Lymphoszintigraphie den radioaktiv markierten Sentinellymphknoten nach und detektierte unter Verwendung einer für die Laparoskopie geeigneten Miniatursonde Sentinellymphknoten laparoskopisch (Kamprath et al. 2000).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Kombination von blauem Farbstoff und radioaktivem Tracer der jeweils alleinigen Markierung überlegen ist (Verheijen et al. 2000, Levenback et al. 2002, Bocciolone et al. 2003, Rhim et al. 2002, Buist et al. 2003, Lambaudie et al. 2003, Marnitz et al. 2005). Malur erreichte mit der kombinierten Methode eine Detektionsrate von 90 % gegenüber 55,5 % mit Patentblau® und 76,2 % mit Technetium-99m allein (Malur et al. 2001).

Plante et al. konnten mit einer kombinierten Methode aus blauem Farbstoff und einem radioaktiven Tracer sowie präoperativer Szintigraphie eine hohe Genauigkeit bei der Detektion des Sentinellymphknotens erzielen. Sie konnten in ihrer Studie mit 70 Patientinnen bei 93 % Sentinellymphknoten nachweisen. Ihr Interesse galt vor allem der laparoskopischen Operationstechnik unter Nutzung einer Miniatur-Gammasonde (Plante et al. 2003). Die aktuellste Studie untersucht 183 Patientinnen mit Zervixkarzinom. Es wird ebenfalls die Überlegenheit der kombinierten Markierung gegenüber der jeweiligen alleinigen Markierung betont, wobei eine Detektionsrate von 93% erreicht wird (Rob et al. 2005).

Das Sentinelkonzept gewinnt vor allem für den Nachweis von Mikrometastasen an Bedeutung, welche beim chirurgischem Lymphknotenstaging übersehen werden können (Plante et al. 2003, Zervos und Burak 2002).

Der Nachweis von HPV-RNA im Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit nodal negativem Zervixkarzinom wird als neuer Prognosemarker untersucht (Schneider et al. 2002).

3 Ziele der Arbeit

In den bisherigen Veröffentlichungen zum Thema SLN beim Zervixkarzinom beschäftigen sich die meisten Autoren vor allem mit den Fragen der Durchführbarkeit, der Detektionsrate sowie der Sensitivität und Spezifität der Sentineltechnik.

Die Lokalisation des Sentinellymphknoten wird in den Publikationen zwar häufig mit beschrieben, aber nicht systematisch untersucht. Die Häufigkeiten der einzelnen Sentinellokalisationen bei verschiedenen Autoren sind nicht miteinander vergleichbar, da die Lokalisationshäufigkeiten entweder auf die Gesamtzahl der Sentinellymphknoten (Edwards et al. 2001, Lantzsch et al. 2001, Verheijen et al. 2000, Rhim et al. 2002, Plante et al. 2003, Barranger et al. 2003, Buist et al. 2003, Bocciolone et al. 2003, Levenback et al. 2002) oder auf die Gesamtzahl der Patientinnen bezogen werden (Edwards et al. 2001, Echt et al. 1999, Medl et al. 2000).

In der Literatur werden 24-65% aller Sentinellymphknoten im Bereich der A. iliaca externa detektiert. Im Bereich der A. iliaca communis werden 4–31% aller Sentinellymphknoten beschrieben, an der A. iliaca interna 3–19% und interiliakal bzw. in der Fossa obturatoria 11–46% aller Sentinellymphknoten (Edwards et al. 2001, Lantzsch et al. 2001, Verheijen et al. 2000, Rhim et al. 2002, Plante et al. 2003, Barranger et al. 2003, Buist et al. 2003, Bocciolone et al. 2003, Levenback et al. 2002). 2-17% der Sentinellymphknoten wurden parametran oder präsakral detektiert (Plante et al. 2003, Dargent et al. 2000a, Malur et al. 2001, Lantzsch et al. 2001, Levenback et al. 2002, Rhim et al. 2002, Buist et al. 2003). 3-9% der Sentinellymphknoten waren paraaortal lokalisiert (Levenback et al. 2002, Malur et al. 2001, Lambaudie et al. 2003).

In den wenigen Studien, in denen patientenbezogene Lokalisationshäufigkeiten angegeben werden, wurden maximal 13 Patientinnen untersucht. Es werden bei 50–100% der Patientinnen Sentinellymphknoten an der A. iliaca externa beschrieben, bei 8–100% interiliakal, bei 8% an der A. iliaca interna, bei 15–50% an der A. iliaca communis (Edwards et al. 2001, Echt et al. 1999, Medl et al. 2000). Schwierigkeiten bei der topographischen Zuordnung der SLN bereitet auch die uneinheitliche Nomenklatur der anatomischen Areale, aus denen die Lymphknoten exstirpiert wurden. Eine Untersuchung zur Korrelation zwischen

Sentinellokalisation und Tumorstadium, Tumorhistologie und verwendeter Detektionssubstanz wurde bisher noch nicht publiziert.

In der vorliegenden Arbeit soll erstmals die topographische Verteilung der Sentinellymphknoten entsprechend der anatomischen Lymphbahnen und bezüglich uni- und bilateralen Vorkommens in Korrelation zur Detektionssubstanz, zum Tumorstadium und zur Tumorhistologie analysiert werden.

4 Methodik

Seit 2/2000 wird von der Arbeitsgemeinschaft Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie die Validität der Sentinelmethode und die Wertigkeit des HPV-mRNA-Nachweises bei Patientinnen mit histologisch gesichertem primärem Zervixkarzinom in einer prospektiven Multizenterstudie (Uterus III) analysiert. An der Studie nehmen insgesamt 24 Kliniken deutschlandweit teil. Im Rahmen der Sentinellymphknotendetektion muss mindestens ein SLN nachgewiesen werden. Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Bestrahlung werden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patientinnen mit vorheriger pelviner oder aortaler Lymphonodektomie. Eine unterschriebene Einwilligungserklärung der Patientin zur Teilnahme an der Studie und Weitergabe der Daten an die Studienzentrale muss vorliegen (Schneider et al. 2002).

Von diesen Daten wurden 151 Patientinnen für die vorliegende retrospektive Analyse des Verteilungsmusters der Sentinellymphknoten identifiziert. Voraussetzung dafür war, dass eine exakte, seitengetrennte intraoperative Lageskizze aller Sentinellymphknoten oder eine Foto- bzw. Videodokumentation und ein histologischer Befund aller Sentinellymphknoten mit eindeutiger Zuordnung vorlag.

Die Detektion der Sentinellymphknoten erfolgte nach präoperativer Applikation von ^{99m}Tc -Radiocolloid (Albu-Res[®]/Nanocoll[®]) und /oder blauem Farbstoff (Patentblau[®]/Lymphazurin[®]). Erfolgte die Markierung mit Albu-Res[®]/Nanocoll[®], wurde 1 ml der Substanz am Vortag der Operation mit einer Spinalkanüle (Spinocan 22 G) zervikal appliziert. Es wurden jeweils 0,25 ml subepithelial in Steinschnittlage bei 3 Uhr, 6 Uhr, 9 Uhr und 12 Uhr in die Zervix injiziert. Bei der Applikation wurde darauf geachtet, nicht in den Tumor selbst und langsam zu injizieren, um ein Abfließen der Markierungssubstanz zu ermöglichen und ein Zurückfließen durch den Zervikalkanal oder den Stichkanal zu verhindern. Den Patientinnen wurde dabei eine Gesamtaktivität von 50 MBq appliziert. Zum Zeitpunkt der Operation am folgenden Tag betrug die vorhandene Aktivität noch 5-6 MBq. Die zweite Methode der Markierung des SLN bestand in der Applikation von Patentblau[®] oder Lymphazurin[®]. Der Farbstoff wurde am Operationstag, unmittelbar nach der Narkoseeinleitung und vor Schnittbeginn mit einer 4-ml-Spritze mit einer Spinalkanüle (Spinocan 22G) appliziert. Die Injektion von jeweils

1 ml Patentblau® erfolgte ebenfalls in die Zervix in Steinschnittlage bei 3 Uhr, 6 Uhr, 9 Uhr und 12 Uhr. Auch hier wurde darauf geachtet, nicht in den Tumor selbst zu applizieren und ein Zurückfließen des Farbstoffes durch den Zervikalkanal oder den Stichkanal zu verhindern. Bei einem Teil der Patientinnen wurden beide Markierungsmethoden kombiniert angewendet. Wie oben beschrieben, wurde am Vortag 1 ml 99m-Technetium gebunden an Albumin appliziert und am OP-Tag nach Narkoseeinleitung 4 ml blauer Farbstoff. Die Operationsmethode der Lymphonodektomie, laparoskopisch oder per laparatomiam, war den an der Studie teilnehmenden Kliniken freigestellt. Den ersten Schritt der Laparotomie oder Laparoskopie stellte jedoch in jedem Fall die Detektion der/des SLN dar.

Nach der Markierung mit Tc wurden intraoperative Gamma-Sonden eingesetzt, um radioaktive Lymphknoten pelvin und aortal zu lokalisieren. Alle Lymphknoten, die bei der Sondendetektion eine mindestens 10-fach höhere Intensität aufwiesen verglichen mit dem Hintergrund, wurden als SLN bezeichnet. Nach Eröffnung des Retroperitoneums wurden die SLN im Rahmen der systematischen pelvinen und, wenn nötig, paraaortalen Lymphadenektomie exstirpiert. Die Lage der SLN wurde in eine Übersichtsskizze (s. Abbildung 1) eingetragen. Alle SLN wurden getrennt histologisch aufgearbeitet.

Wurde nur mit Patentblau® markiert, so erfolgte die Suche nach blauen pelvinen Lymphknoten. War eine deutliche Blaufärbung der Lymphbahnen von pelvin nach aortal sichtbar, so explorierte man auch die aortalen Lymphknoten. Die blauen Lymphknoten wurden als SLN bezeichnet und im Rahmen der konventionellen pelvinen und evtl. aortalen Lymphonodektomie nach Eröffnung des Retroperitoneums entfernt. Die Lage der blauen SLN wurde ebenfalls in der Protokollskizze vermerkt. Alle blauen SLN wurden getrennt histologisch aufgearbeitet. Wurden zur Detektion des SLN beide Markierungsmethoden kombiniert, so galten blaue Lymphknoten und/oder ein eindeutig radioaktives Signal aufweisende Lymphknoten als SLN. Diese SLN wurden exstirpiert und getrennt histologisch untersucht.

Die Entscheidung, eine paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen, oblag den jeweiligen Kliniken und war vom Tumorstadium und von der Schnellschnittdiagnose pelviner SLN oder anderer suspekter Lymphknoten abhängig. Eine primäre aortale Lymphonodektomie war auch ohne Hinweis auf Metastasen möglich.

Alle exstirpierten SLN sowie alle weiteren entnommenen Lymphknoten gelangten getrennt zur histopathologischen Begutachtung. Die SLN und ihre Lokalisation wurden kenntlich gemacht. Radioaktive Präparate wurden als solche gekennzeichnet. Die Lymphknotenpräparate wurden in gepufferter 4%-iger Formalin-Lösung fixiert (außer bei intraoperativem Schnellschnitt). Die fixierten Lymphknoten wurden in 2-4 mm dicke Scheiben geschnitten, in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Lymphknoten bis zu einer Größe von 5 mm wurden komplett histologisch aufgearbeitet. Die histologischen Befunde der SLN wurden aus dem Pathologiebefund entnommen. Präoperativ handelte es sich um ein Tumorstadium FIGO IA bei 21 Patientinnen (13,9%), IB bei 95 Patientinnen (62,9%), IIA bei 14 Patientinnen (9,3%), IIB bei 18 Patientinnen (11,9%), III bei 2 Patientinnen (1,3%) und IVa bei einer Patientin (0,7%). Histologisch wurden mehrheitlich Plattenepithelkarzinome diagnostiziert (75,5%), alle anderen waren Adenokarzinome (25,5%). 91 Patientinnen wurden per Laparotomie (60,3%) und 60 Patientinnen laparoskopisch (39,7%) operiert. Im Anschluss an die Detektion der SLN erfolgte bei 111 Patientinnen eine radikale Hysterektomie (73,5%), bei 23 Patientinnen eine radikale Trachelektomie (15,2%), bei 16 Patientinnen eine Staging-Laparoskopie (10,6%) und bei einer Patientin eine totale Exenteration (0,7%).

Da keine verbindliche Klassifikation der pelvinen Lymphknoten existiert, wurden die SLN entsprechend des operativen Vorgehens in 6 Areale kartographiert (Abb.1). Zu den paraaortalen Lymphknoten zählen alle Lnn. präcaval und präaortal bis zur Aortenbifurkation (1). Die iliacal communen Lnn. reichen von der Aortenbifurkation bis zur Teilungsstelle der A. iliaca communis (2). Zu den iliacal externen werden die Lnn. auf der Vorderseite der A. iliaca externa und lateral davon gerechnet (3). Zu den iliacal internen Lnn. werden alle medial der A. iliaca interna bis zum Abgang der A. uterina gelegenen Lnn., einschließlich der präsaacralen Lnn., gezählt (5). Die interiliakalen Lymphknoten umfassen Lnn. medial der A. iliaca externa, auf der Vorderseite der V. iliaca externa, caudal der Teilungsstelle der A. iliaca communis und die obturatoren Lymphknoten (4). Als parametranen Lymphknoten werden die Lymphknoten im Abgangsbereich der A. uterina bezeichnet (6).

In der vorliegenden Arbeit wird von einer Nullhypothese ausgegangen, d.h., es wird kein statistisch signifikanter Unterschied der SLN-Verteilung in Korrelation

zum Tumorstadium, zur verwendeten Markierungssubstanz und zum histologischen Typ des Zervixkarzinoms erwartet.

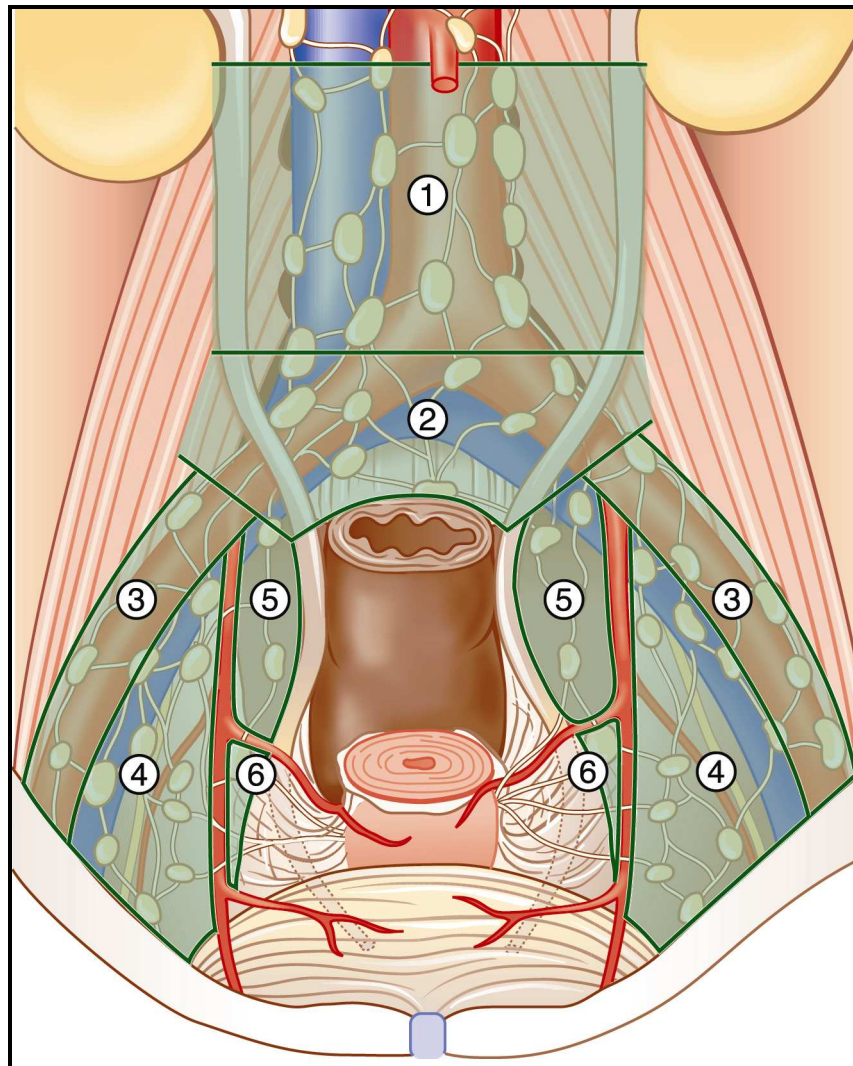


Abb. 1: Schematische Darstellung der Areale der Sentinellokalisierung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 11.5 für Windows®.

Um die Beziehung zwischen der Lokalisation der Sentinellymphknoten und Markierungssubstanz bzw. dem Tumorstadium bzw. der Histologie zu prüfen, wurden Kreuztabellen angelegt, da es sich um nominal skalierte Variablen mit jeweils ≥ 2 Kategorien handelt. Mit Hilfe der χ^2 -Analyse wurde überprüft, ob es signifikant auffällige Kategorienkombinationen gibt. Wenn zu viele ($>25\%$) der erwarteten Häufigkeiten in den Kreuztabellen < 5 waren, musste anstelle des χ^2 -Testes der exakte Test nach Fisher interpretiert werden.

In Kreuztabellen mit mehr als drei mal sechs Kategorien und über 25% der erwarteten Häufigkeiten < 5 musste die asymptotische Signifikanz berechnet werden.

Für das Signifikanzniveau wurde der Wert $p < 0,05$ gewählt.

5 Ergebnisse

5.1 Detektion der SLN und Seitenverteilung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse von 151 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom, bei denen im Zeitraum von Februar 2000 bis Juni 2005 das Sentinel-Prinzip im Rahmen der Lymphonodektomie angewendet wurde, retrospektiv untersucht. Das Alter der Patientinnen betrug durchschnittlich 43,6 Jahre (24-82 Jahre) und der BMI durchschnittlich 25,4 kg/m² (16-42 kg/m²). 91 Patientinnen wurden per Laparotomie operiert (60,3%), 60 Patientinnen wurden laparoskopisch operiert (39,7%).

Im Rahmen der pelvinen Lymphonodektomie wurden insgesamt 3585 pelvine Lymphknoten entfernt, d.h., pro Patientin im Durchschnitt 23,7 Lymphknoten (2-55). 34 Patientinnen wurden zusätzlich aortal lymphonodektomiert. Dabei wurden 513 aortale Lymphknoten exstirpiert, durchschnittlich 15,1 Lymphknoten pro Patientin (3-37).

Insgesamt konnten 406 SLN nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Anzahl der nachgewiesenen SLN pro Patientin betrug 2,7 (1-7). 70 von 151 Patientinnen hatten nur unilaterale SLN (46,4%). 35 Patientinnen hatten nur links im Becken lokalisierte SLN (50%), 35 Patientinnen hatten nur rechts im Becken lokalisierte SLN (50%). Bei 81 Patientinnen kamen die SLN bilateral vor (53,6%). Bei 40 von 151 Patientinnen (26,5%) wurde genau ein SLN detektiert, dieser lag bei 18 Patientinnen links im Becken (45%) und bei 22 Patientinnen rechts im Becken (55%). Mehr als ein SLN wurde bei 111 Patientinnen nachgewiesen (73,5%). Bei 48 von 151 Patientinnen (31,8%) wurden zwei SLN detektiert. Diese waren bei 11 von 48 Patientinnen (22,9%) nur links im Becken lokalisiert, bei sechs von 48 Patientinnen (12,5%) nur rechts im Becken und bei 31 von 48 Patientinnen (64,6%) beidseits im Becken.

Drei SLN wurden bei 28 von 151 Patientinnen (18,5%) detektiert. Bei jeweils vier von 28 Patientinnen (14,3%) waren diese nur einseitig, links oder rechts, lokalisiert und bei 20 von 28 Patientinnen (71,4%) beidseits.

Vier SLN detektierte man bei 11 von 151 Patientinnen (7,3%). Bei 9 von 11 Patientinnen (81,8%) waren die SLN bilateral lokalisiert, bei einer Patientin nur rechts (9,1%) im Becken, bei einer weiteren nur links (9,1%) pelvin.

Bei 10 von 151 Patientinnen (6,6%) wurden fünf SLN gefunden, bei acht von 10 (80%) bilateral, bei einer Patientin (1%) nur links, bei einer weiteren (1%) nur rechts im Becken. Sechs SLN wurden bei sechs von 151 Patientinnen (4%) gefunden. Fünf der sechs Patientinnen (83,3%) hatten bilaterale SLN. Eine der sechs Patientinnen (16,7%) hatte sechs SLN nur rechts im Becken. Sieben SLN wurden bei acht von 151 Patientinnen (5,3%) bilateral detektiert (Diagramm 1).

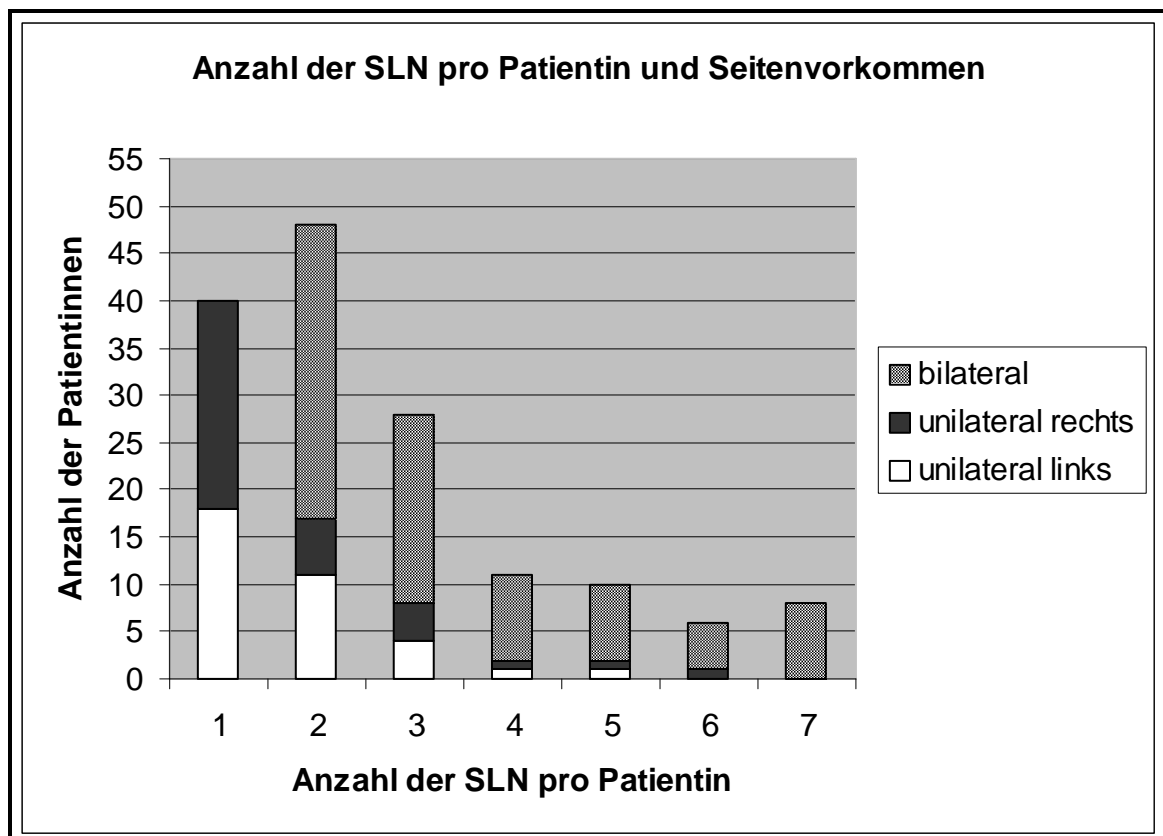


Diagramm 1: Anzahl der detektierten SLN pro Patient und Seitenverteilung der SLN

5.2 Gesamtverteilung der SLN

Es wurden bei 151 Patientinnen 406 SLN detektiert. 17 SLN waren aortal lokalisiert (4,2%), 10 SLN waren an der A. iliaca communis links (2,5%) und 10 SLN an der A. iliaca communis rechts (2,5%) lokalisiert. Neun SLN wurden an der A. iliaca externa links (2,2%) und 11 SLN an der A. iliaca externa rechts (2,7%) gefunden. 11 SLN waren an der A. iliaca interna links (2,7%) und 21 an der A. iliaca interna rechts (5,2%) lokalisiert. 143 SLN lagen im linken interiliakalen Bereich (35,2%) und 145 im rechten interiliakalen Bereich (35,7%). 15 SLN waren im Lucas-Champonniere-Bereich links (3,7%) und 14 SLN im Lucas-Champonniere-Bereich rechts (3,4%) lokalisiert. Zwischen linker und rechter Beckenseite gibt es bezüglich der einzelnen Lokalisationen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,569$) (Abb. 2).

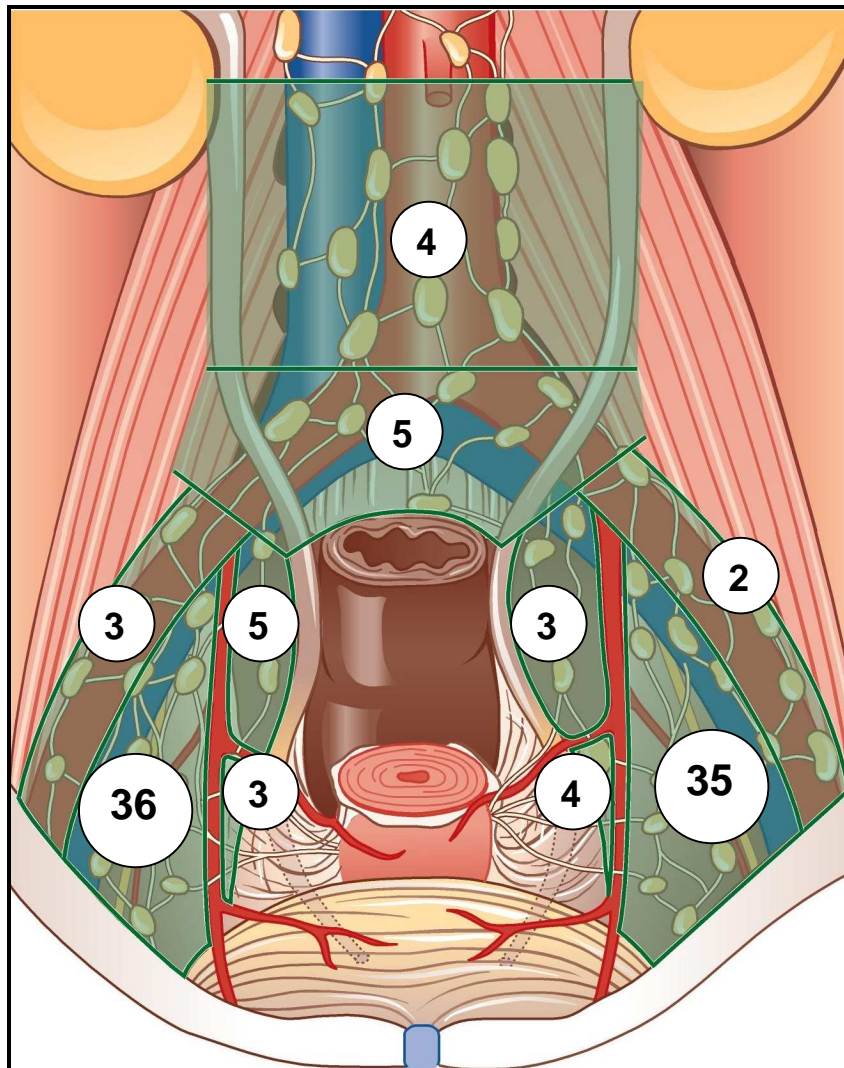


Abb. 2: Gesamtverteilung der SLN. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.3 SLN-Verteilung in Abhängigkeit von der Markierungssubstanz

5.3.1 Markierung mit Patentblau®

Die Markierung mit Patentblau® erfolgte bei 77 der 151 Patientinnen (51%). Es wurden 177 blaue SLN detektiert. Das waren im Durchschnitt 2,3 SLN pro Patientin. 30 Patientinnen hatten genau einen SLN (39%), 23 Patientinnen hatten zwei SLN (29,8%), 13 Patientinnen hatten drei SLN (16,9%), drei Patientinnen hatten vier SLN (3,9%), zwei Patientinnen hatten fünf SLN (2,6%), zwei Patientinnen hatten sechs SLN (2,6%) und vier Patientinnen hatten sieben SLN (5,2%).

Unilaterale SLN wurden bei 45 der 77 Patientinnen mit Patentblau nachgewiesen (48%). 21 der 77 Patientinnen hatten nur links im Becken SLN (27,3%), 24 der 77 Patientinnen nur rechts im Becken (31,2%). 32 Patientinnen hatten bilaterale SLN (41,5%).

Aortal waren zwei Sentinellymphknoten lokalisiert (1,1%). An der A. iliaca communis links waren vier SLN (2,3%) und an der A. iliaca communis rechts waren vier SLN lokalisiert (2,3%). An der A. iliaca externa links waren sieben SLN (4%) und an der A. iliaca externa rechts waren sieben SLN lokalisiert (4%). An der A. iliaca interna links waren sieben SLN (4%) und an der A. iliaca interna rechts waren 13 SLN lokalisiert (7,3%). Interiliakal links waren 57 SLN (32,2%) und interiliakal rechts waren 68 SLN lokalisiert (38,4%). Im Lucas-Champonniere-Bereich links wurden 3 SLN gefunden (1,6%) und im Lucas-Champonniere-Bereich rechts waren fünf SLN lokalisiert (2,8%) (Abb. 3).

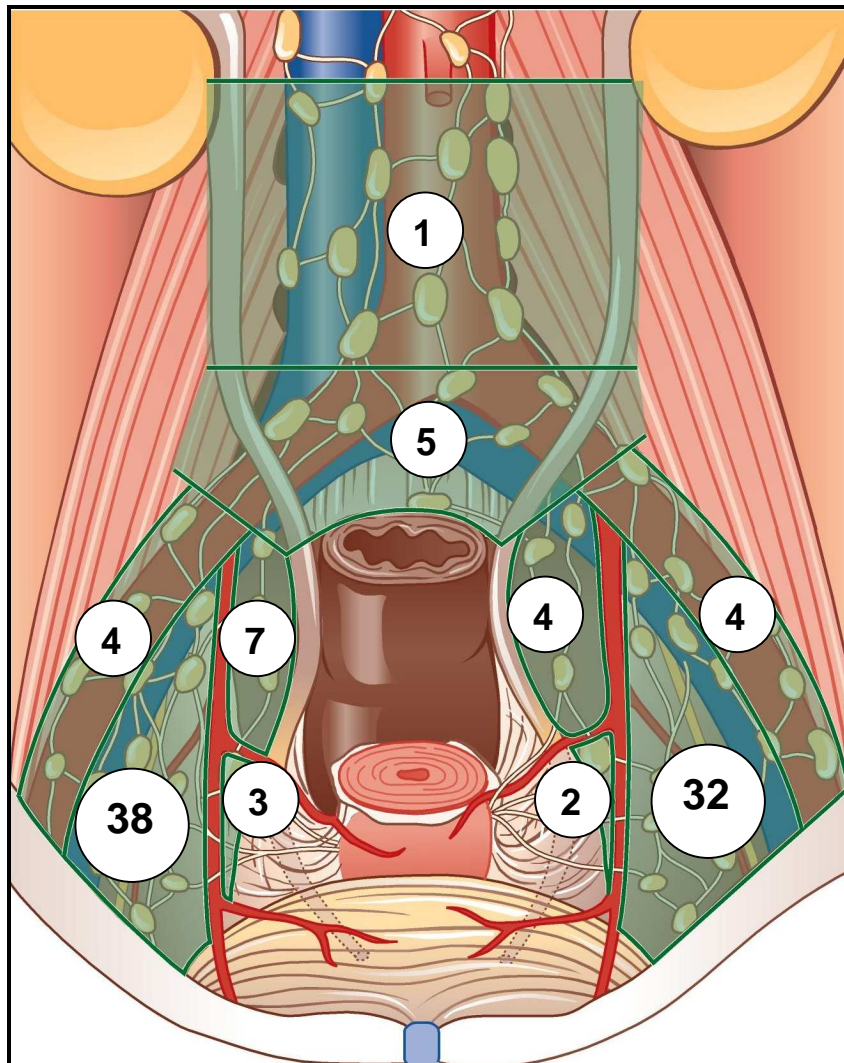


Abb. 3: SLN-Verteilung der mit Patentblau® markierten Patientinnen. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.3.2 Markierung mit Technetium

Die Markierung mit Technetium allein (Albu-Res®/Nanocoll®) erfolgte bei 11 der insgesamt 151 Patientinnen (7,3 %), wobei insgesamt 21 SLN, also durchschnittlich 1,9 SLN pro Patientin, nachgewiesen wurden. Bei vier Patientinnen wurde jeweils nur ein SLN detektiert, vier Patientinnen hatten zwei SLN und drei Patientinnen hatten drei SLN. Unilaterale SLN konnten bei insgesamt sieben der 11 Patientinnen, bei welchen mit Technetium 99m markiert wurde, nachgewiesen werden (63,6%). Bei vier Patientinnen lagen die SLN nur links (36,4%), bei drei Patientinnen nur rechts im Becken (27,2%). Bilaterale SLN konnten bei vier Patientinnen (36,4%) nachgewiesen werden. An der A. iliaca communis rechts war ein SLN (4,8%) und an der A. iliaca externa links war ein SLN lokalisiert (4,8%). An der A. iliaca interna links wurde ein radioaktiv markierter

SLN (4,8%) und an der A. iliaca interna rechts wurde ein SLN gefunden (4,8%). Interiliakal links waren acht SLN (38%) und interiliakal rechts waren sechs SLN lokalisiert (28,5%). Im Lucas-Champonniere-Bereich links waren zwei (9,5%) und rechts ein SLN (4,8%) lokalisiert (Abb. 4).

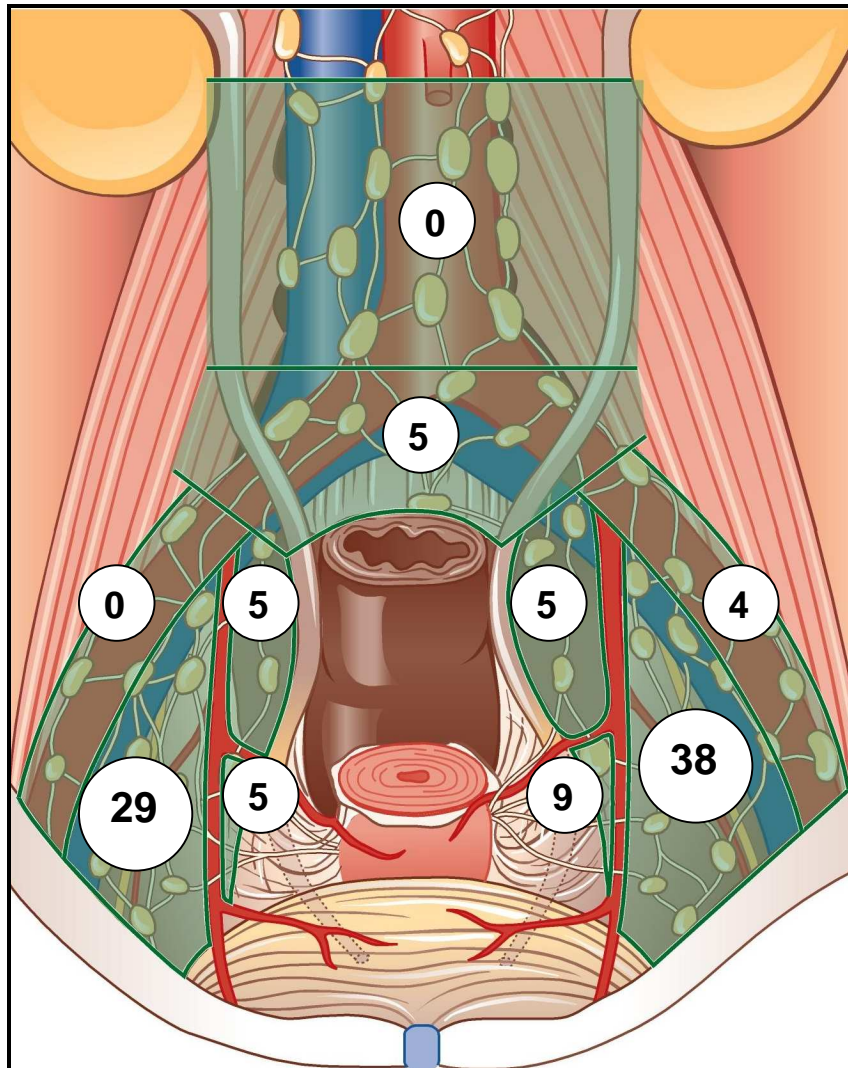


Abb. 4: SLN-Verteilung der mit Tc markierten Patientinnen. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.3.3 Markierung mit Patentblau® und Technetium

Die kombinierte Sentinelmarkierung mit Patentblau® und Tc wurde bei 63 Patientinnen angewendet, wobei insgesamt 208 SLN nachgewiesen wurden, also pro Patientin im Durchschnitt 3,3 SLN. Bei sechs Patientinnen wurde nur ein SLN nachgewiesen (9,5%), bei 21 Patientinnen wurden je zwei SLN nachgewiesen (33,3%), bei 12 Patientinnen wurden je drei SLN detektiert (19%), bei acht Patientinnen wurden je vier SLN detektiert (12,7%), bei acht Patientinnen wurden

fünf SLN detektiert (12,7%), bei vier Patientinnen wurden sechs SLN detektiert (6,4%), und bei vier Patientinnen wurden jeweils sieben SLN nachgewiesen (6,4%). Unilaterale SLN wurden mit Tc und Patentblau bei 18 von 63 Patientinnen nachgewiesen (28,6%). 10 der 63 Patientinnen hatten nur linksseitige SLN (15,9%), acht nur rechtsseitige SLN (12,7%). 45 der 63 Patientinnen hatten bilaterale SLN (71,4%). Von 208 SLN waren 15 SLN aortal lokalisiert (7,2%). An der A. iliaca communis links waren sechs SLN (2,9%) und an der A. iliaca communis rechts waren fünf SLN lokalisiert (2,4%). An der A. iliaca externa links war ein SLN (0,5%) und an der A. iliaca externa rechts waren vier SLN lokalisiert (2%). An der A. iliaca interna links waren drei SLN (1,4%) und an der A. iliaca interna rechts waren sieben SLN lokalisiert (3,4%). Interiliakal links waren 78 SLN (37,5%) und interiliakal rechts waren 71 SLN lokalisiert (34,1%). Im Lucas-Champonnierre-Bereich links waren 10 SLN (4,8%) und im Lucas-Champonniere-Bereich rechts waren acht SLN lokalisiert (3,8%) (Abb.5).

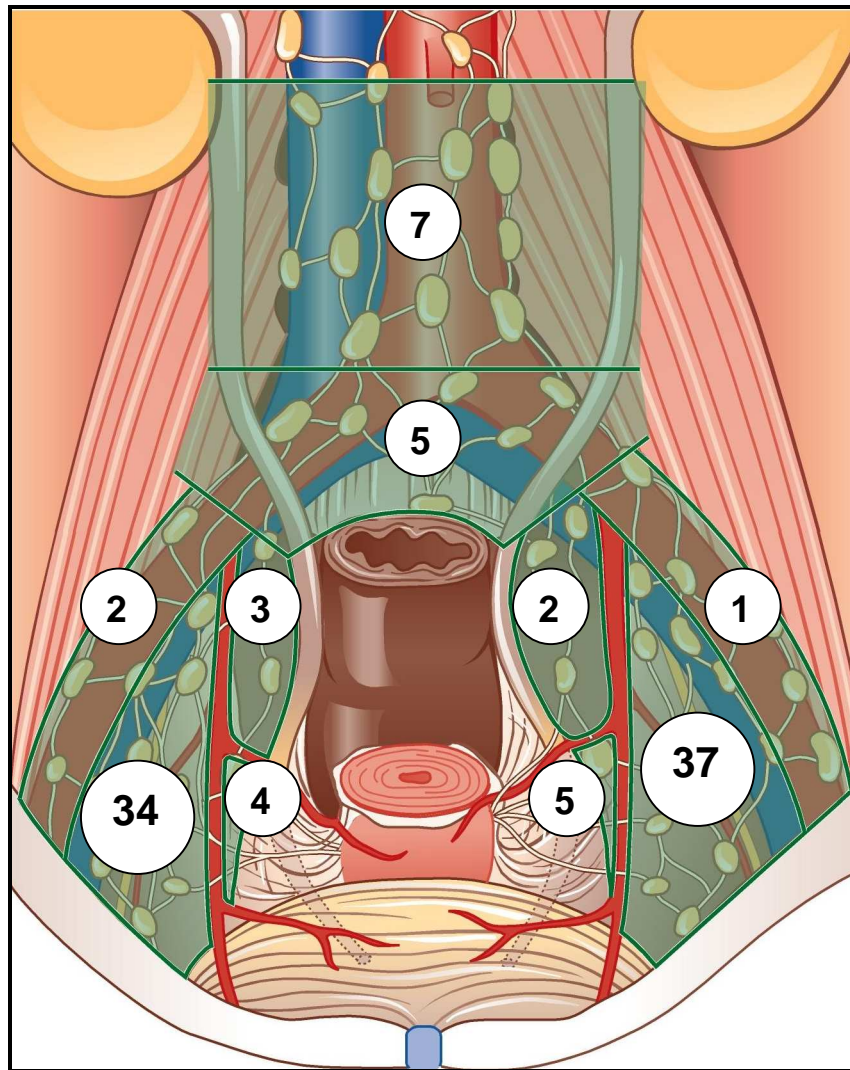


Abb. 5: SLN-Verteilung der mit Tc und Patentblau markierten Patientinnen. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

Insgesamt kommen, unabhängig von der Markierungsmethode, die SLN am häufigsten im interiliakalen Bereich vor (70,6% aller mit Blau markierten SLN, 66,7% aller mit Technetium markierten SLN und 71,6% aller mit Technetium und Blau markierten SLN). Alle anderen Lokalisationen kommen bei allen Markierungsmethoden mit Häufigkeiten von jeweils unter 15% deutlich seltener vor. Einen Seitenunterschied zwischen links und rechts im Vorkommen der SLN bei den verschiedenen Markern wurde nicht gefunden (p_{blau} 0,895, p_{tc} 0,93, $p_{\text{tc+blau}}$ 0,434).

Die Verteilung der SLN in den einzelnen Lokalisationen unterscheidet sich bei den drei beschriebenen Markierungsmethoden jedoch signifikant. Die in der aortalen Lokalisation auffälligen Unterschiede (p 0,009) zeigen sich in der Überrepräsentanz aortaler SLN bei der kombinierten Markierung (7,2%), und in

weniger als erwarteten SLN in der Blaumarkierung (1,1%). Im Communisbereich gibt es keine Unterschiede zwischen den Markierungsmethoden (p 0,929).

Im Externa- Bereich unterscheiden sich die Markierungsmethoden (p 0,039). Hier kommen bei der Blaufärbung mehr SLN als erwartet (7,9%) und bei der kombinierten Markierung weniger SLN als erwartet (2,4%) vor. Die im Interna-Bereich auffälligen Unterschiede (p 0,045) zeigen sich in mehr als erwarteten SLN bei der Blaumarkierung und weniger als erwarteten SLN bei der kombinierten Markierung.

Im interiliakalen Bereich unterscheiden sich die Markierungsmethoden ebenfalls (p 0,032). Hier kommen ebenfalls mehr SLN als erwartet bei der Blaumarkierung vor, und weniger als erwartet bei der kombinierten Markierung. Im Lucas-Champonniere-Bereich unterscheiden sich die Markierungsmethoden nicht (p 0,073).

Die Markierungsmethoden unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl uni- und bilateral detektierter Sentinellymphknoten. Mit Patentblau wurden bei 58,4% der Patientinnen unilaterale und bei 41,6% der Patientinnen bilaterale SLN detektiert. Mit Technetium-99m wurden bei 63,6% der Patientinnen unilaterale und bei 36,4% der Patientinnen bilaterale SLN detektiert. Mit Technetium-99m und Patentblau wurden bei 28,6% der Patientinnen unilaterale und bei 71,4% der Patientinnen bilaterale SLN detektiert. Dieser Unterschied, dass mit der kombinierten Methode deutlich mehr bilaterale SLN als mit den einzelnen Methoden detektiert wurden, ist statistisch signifikant (p 0,001). Weiterhin unterscheiden sich die Markierungsmethoden hinsichtlich der Anzahl detektierter SLN pro Patientin. Mit Patentblau wurden im Durchschnitt 2,3 SLN, mit Tc 1,9 SLN und mit Tc und Patentblau 3,3 SLN pro Patientin detektiert. Mit der kombinierten Methode wurden signifikant mehr SLN pro Patientin detektiert als mit den jeweils einzelnen Markierungen (p 0,012).

5.4 SLN-Verteilung in Abhängigkeit von der Histologie

114 von 151 Patientinnen wiesen histologisch ein Plattenepithelkarzinom auf (75,5%). Bei diesen 114 Patientinnen wurden 308 SLN nachgewiesen, also im Durchschnitt 2,7 SLN pro Patientin. Von diesen 114 Patientinnen hatten 31 einen SLN (27,2%), 36 Patientinnen hatten zwei SLN (31,6%), 19 Patientinnen hatten drei SLN (16,7%), neun Patientinnen hatten vier SLN (7,9%), acht Patientinnen hatten fünf SLN (7%), fünf Patientinnen hatten sechs SLN (4,4%) und sechs Patientinnen hatten sieben SLN (5,2%). Bei 56 der 114 Patientinnen wurden unilaterale SLN detektiert (49,2%), bei 28 von 114 Frauen nur links im Becken (24,6%), bei 28 von 114 Frauen nur rechts im Becken (24,6%) und bei 58 von 114 Patientinnen wurden bilaterale SLN detektiert (50,8%).

Von 308 SLN bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom waren 12 SLN aortal lokalisiert (3,9%), an der A. iliaca communis links waren sieben SLN lokalisiert (2,3%), an der A. iliaca communis rechts waren acht SLN lokalisiert (2,6%), an der A. iliaca externa links waren vier SLN lokalisiert (1,3%), an der A. iliaca externa rechts waren 10 SLN lokalisiert (3,2%), an der A. iliaca interna links waren sechs SLN lokalisiert (1,9%) und an der A. iliaca interna rechts waren 16 SLN lokalisiert (5,2%). Interiliakal links waren 114 SLN lokalisiert (37%) und interiliakal rechts waren 104 SLN lokalisiert (33,8%). Im Lucas-Champonierre-Bereich links waren 15 SLN lokalisiert (4,9%) und im Lucas-Champonierre-Bereich rechts waren 12 SLN lokalisiert (3,9%) (Abb. 6).

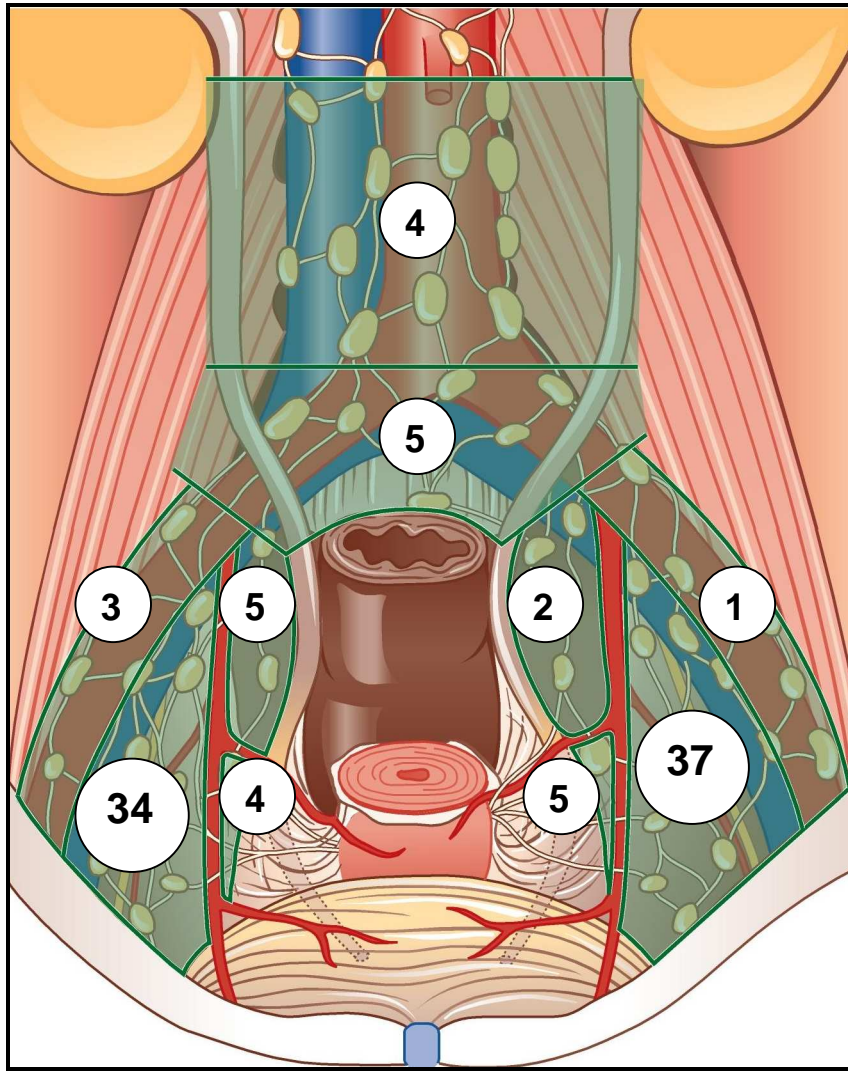


Abb. 6: SLN-Verteilung bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

30 Patientinnen wiesen histologisch ein Adenokarzinom und sieben Patientinnen ein adenosquamöses Karzinom auf. Diese beiden histologischen Typen wurden zusammengefasst. Bei diesen 37 Patientinnen wurden 98 SLN detektiert, also im Durchschnitt 2,7 SLN pro Patientin. Von den 37 Patientinnen hatten neun Patientinnen einen SLN (24,3%), 12 Patientinnen hatten zwei SLN (32,5%), neun Patientinnen hatten drei SLN (24,3%), zwei Patientinnen hatten vier SLN (5,4%), zwei Patientinnen hatten fünf SLN (5,4%), eine Patientin hatte sechs SLN (2,7%) und zwei Patientinnen hatten sieben SLN (5,4%). Unilaterale SLN wurden bei 14 der 37 Patientinnen nachgewiesen (38%). Bei sieben der 37 Frauen (19%) waren die SLN nur links im Becken, bei sieben der 37 Frauen (19%) nur rechts im Becken lokalisiert. Bei 23 Patientinnen (62%) wurden bilaterale SLN detektiert.

Von den 98 SLN bei Patientinnen mit Adeno- bzw. adenosquamösem Karzinom waren fünf SLN aortal lokalisiert (5,1%). An der A. iliaca communis links waren drei SLN lokalisiert (3,1%), an der A. iliaca communis rechts waren zwei SLN lokalisiert (2%), an der A. iliaca externa links waren fünf SLN lokalisiert (5,1%), an der A. iliaca externa rechts war ein SLN lokalisiert (1%), an der A. iliaca interna links waren fünf SLN lokalisiert (5,1%) und an der A. iliaca interna rechts waren fünf SLN lokalisiert (5,1%). Interiliakal links waren 29 SLN lokalisiert (29,6%) und interiliakal rechts waren 41 SLN lokalisiert (41,9%). Im Lucas-Champonniere-Bereich rechts waren zwei SLN lokalisiert (2%) (Abb.7).

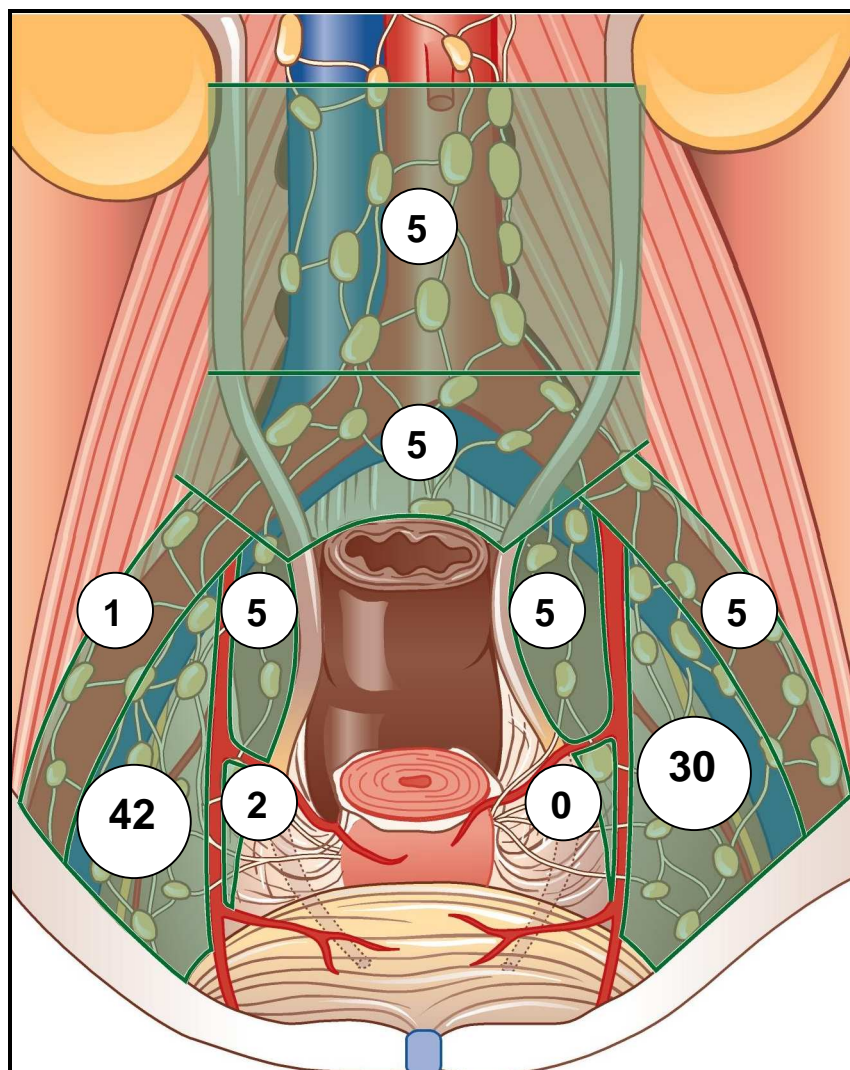


Abb.7: SLN-Verteilung bei Patientinnen mit Adenokarzinom. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

Die SLN kommen bei allen histologischen Typen am häufigsten interiliakal vor (70% der SLN beim Plattenepithelkarzinom; 71,4% der SLN bei Adeno- und

adenosquamösem Karzinom). Die anderen Lokalisationen kommen mit jeweils unter 11% bei beiden histologischen Typen deutlich seltener vor. Die Verteilung der Sentinellymphknoten in den einzelnen Lokalisationen unterscheidet sich zwischen den histologischen Typen nicht ($p = 0,205$). Auch zwischen linker und rechter Beckenseite gibt es keine signifikanten Unterschiede. ($p_{PE-Ca} = 0,094$, $p_{Adeno-Ca} = 0,198$). Es konnten keine Unterschiede in der Anzahl der detektierten SLN pro Patientin beim Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom gefunden werden ($p = 0,456$).

5.5 SLN-Verteilung in Korrelation zum Tumorstadium

5.5.1 Stadium IA

21 Patientinnen hatten ein Tumorstadium FIGO IA. Bei diesen 21 Patientinnen wurden 80 SLN detektiert, also pro Patientin im Durchschnitt 3,8 SLN. Von diesen 21 Patientinnen hatten zwei Patientinnen einen SLN (9,5%), sechs Patientinnen hatten zwei SLN (28,6%), drei Patientinnen hatten drei SLN (14,3%), zwei Patientinnen hatten vier SLN (9,5%), drei Patientinnen hatten fünf SLN (14,3%), eine Patientin hatte sechs SLN (4,8%) und vier Patientinnen hatten sieben SLN (19%).

Unilaterale SLN wurden bei vier der 21 Patientinnen nachgewiesen (19%). Bei zwei der 21 Patientinnen lagen die SLN nur links im Becken (14,3%), bei zwei Patientinnen nur rechts im Becken (14,3%). Bilaterale SLN wurden bei 17 der 21 Patientinnen detektiert (81%).

Von 80 SLN bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IA waren zwei SLN aortal lokalisiert (2,5%). An der A. iliaca communis links waren zwei SLN lokalisiert (2,5%), an der A. iliaca communis rechts waren fünf SLN lokalisiert (6,5%), an der A. iliaca externa rechts war ein SLN lokalisiert (1,2%), an der A. iliaca interna links war ein SLN lokalisiert (1,2%) und an der A. iliaca interna rechts war ein SLN lokalisiert (1,2%). Interiliakal links waren 32 SLN lokalisiert (40%) und interiliakal rechts waren 29 SLN lokalisiert (36,3%). Im Lucas-Champonniere-Bereich links waren drei SLN lokalisiert (3,8%) und im Lucas-Champonniere-Bereich rechts waren vier SLN lokalisiert (5%) (Abb. 8).

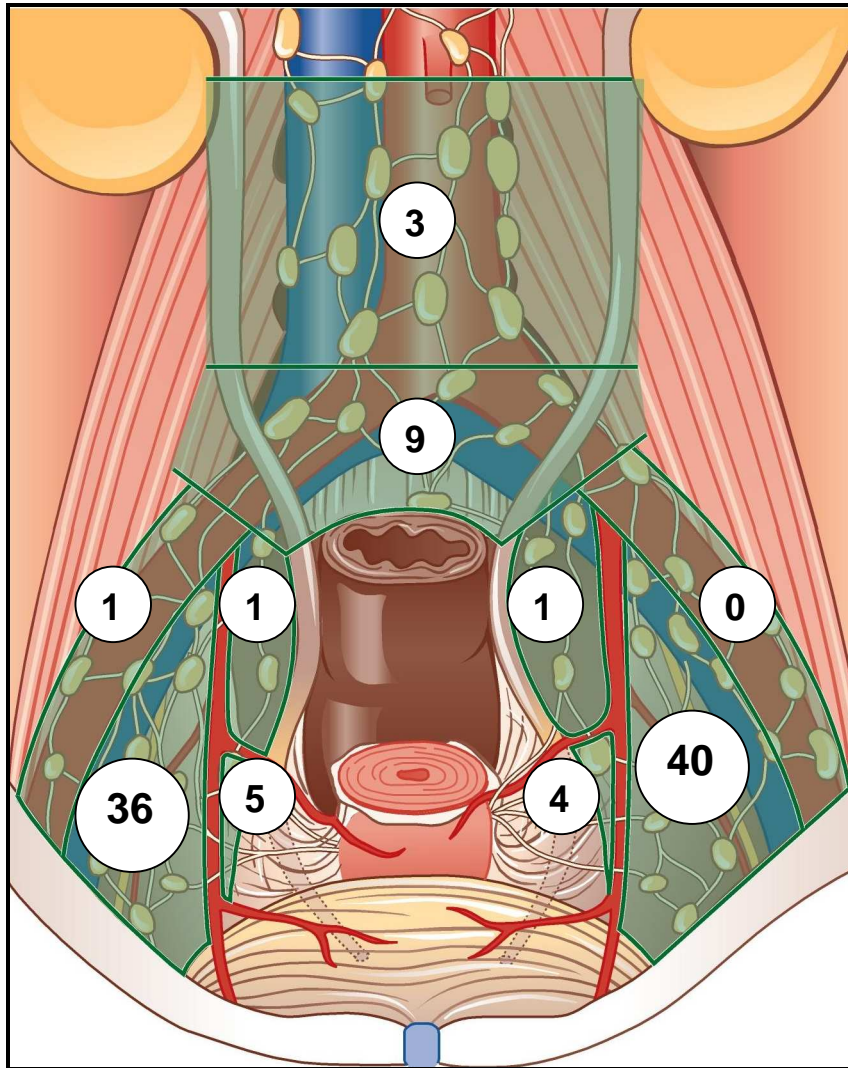


Abb. 8: SLN-Verteilung bei Patientinnen im Tumorstadium IA. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.5.2 Stadium IB

95 Patientinnen hatten Tumorstadium FIGO IB. Bei diesen 95 Patientinnen wurden 237 SLN detektiert, also pro Patientin im Durchschnitt 2,5 SLN. Von diesen 95 Patientinnen hatten 29 Patientinnen einen SLN (30,5%), 29 Patientinnen hatten zwei SLN (30,5%), 19 Patientinnen hatten drei SLN (20%), sechs Patientinnen hatten vier SLN (6,3%), fünf Patientinnen hatten fünf SLN (5,3%), fünf Patientinnen hatten sechs SLN (5,3%) und zwei Patientinnen hatten sieben SLN (2,1%).

Unilaterale SLN wurden bei 45 der 95 Patientinnen nachgewiesen (47,4%). Bei 21 der 95 Patientinnen lagen die SLN nur links im Becken (22,1%), bei 24 Patientinnen nur rechts im Becken (25,3%). Bilaterale SLN wurden bei 50 der 95 Patientinnen detektiert (52,6%).

Von 237 SLN bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IB waren 14 SLN aortal lokalisiert (5,9%). An der A. iliaca communis links waren vier SLN lokalisiert (1,7%), an der A. iliaca communis rechts waren drei SLN lokalisiert (1,3%), an der A. iliaca externa links waren sieben SLN lokalisiert (3%), an der A. iliaca externa rechts waren neun SLN lokalisiert (3,8%), an der A. iliaca interna links waren sieben SLN lokalisiert (3%) und an der A. iliaca interna rechts waren 14 SLN lokalisiert (5,9%).

Interiliakal links waren 78 SLN lokalisiert (32,9%) und interiliakal rechts waren 82 SLN lokalisiert (34,6%). Im Lucas-Champonnierre-Bereich links waren 11 SLN lokalisiert (4,6%) und im Lucas-Champonniere-Bereich rechts waren acht SLN lokalisiert (3,3%) (Abb. 9).

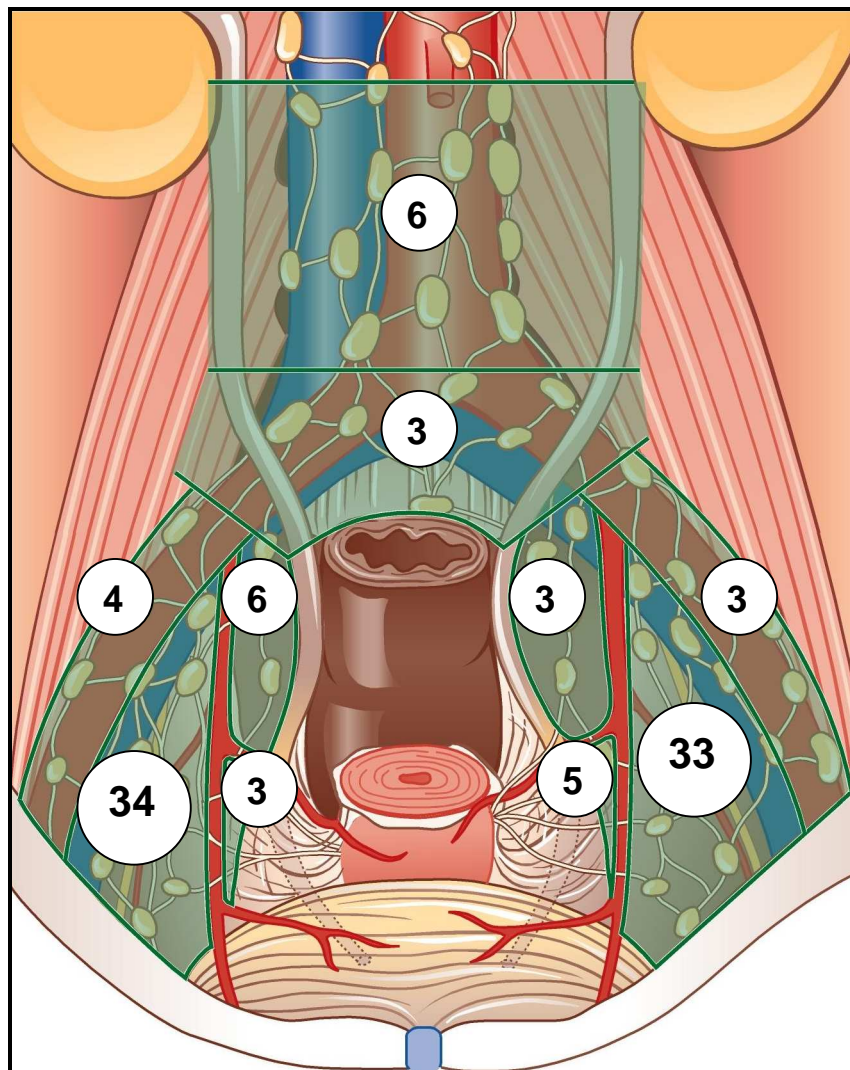


Abb. 9: SLN-Verteilung bei Patientinnen im Tumorstadium IB. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.5.3 Stadium IIA

14 Patientinnen hatten Tumorstadium FIGO IIA. Bei diesen Patientinnen wurden 34 SLN detektiert, also pro Patientin im Durchschnitt 2,4 SLN. Von diesen 14 Patientinnen hatten drei Patientinnen einen SLN (21,4%), sechs Patientinnen hatten zwei SLN (42,9%), zwei Patientinnen hatten drei SLN (14,3%), zwei Patientinnen hatten vier SLN (14,3%) und eine Patientin hatte fünf SLN (7,1%). Unilaterale SLN wurden bei acht der 14 Patientinnen nachgewiesen (57,2%). Bei vier der 14 Patientinnen lagen die SLN nur links im Becken (28,6%), bei vier Patientinnen nur rechts im Becken (28,6%). Bilaterale SLN wurden bei sechs der 14 Patientinnen detektiert (42,8%).

Von 34 SLN bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IIA war ein SLN aortal lokalisiert (2,9%). An der A. iliaca communis links waren vier SLN lokalisiert (11,8%), an der A. iliaca communis rechts waren zwei SLN lokalisiert (5,9%), an der A. iliaca externa links war ein SLN lokalisiert (2,9%) und an der A. iliaca interna links waren zwei SLN lokalisiert (5,9%). Interiliakal links waren neun SLN lokalisiert (26,5%) und interiliakal rechts waren 12 SLN lokalisiert (35,3%). Im Lucas-Champonnier-Bereich links war ein SLN lokalisiert (2,9%) und im Lucas-Champonnier-Bereich rechts waren zwei SLN lokalisiert (5,9%) (Abb. 10).

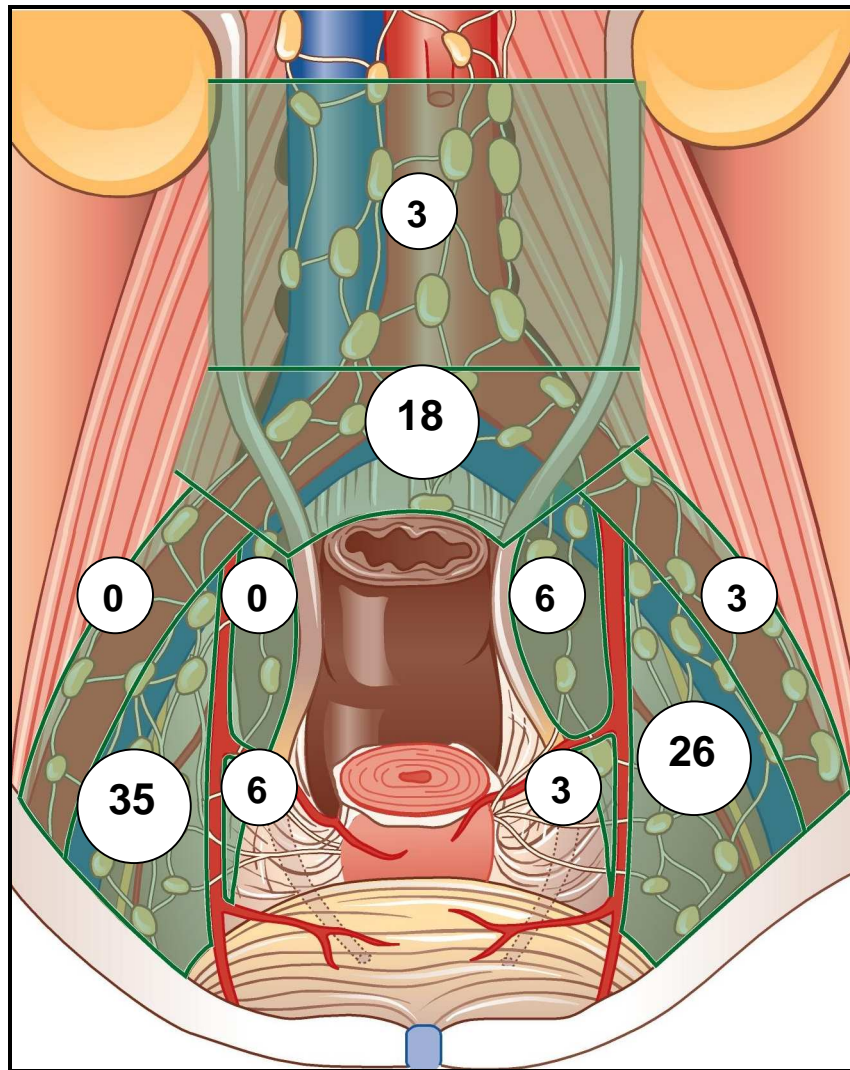


Abb.10: SLN-Verteilung bei Patientinnen im Tumorstadium IIA. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.5.4 Stadium IIB

18 Patientinnen hatten Tumorstadium FIGO IIB. Bei diesen 18 Patientinnen wurden 47 SLN detektiert, also pro Patientin im Durchschnitt 2,6 SLN (1-7 SLN). Sechs Patientinnen hatten einen SLN (33,3%), sechs Patientinnen hatten zwei SLN (33,3%), zwei Patientinnen hatten drei SLN (11,1%), eine Patientin hatte vier SLN (5,6%), eine Patientin hatte fünf SLN (5,6%) und zwei Patientinnen hatten sieben SLN (11,1%). Unilaterale SLN wurden bei 12 der 18 Patientinnen nachgewiesen (66,7%). Bei sechs der 18 Patientinnen lagen die SLN nur links im Becken (33,3%), bei sechs Patientinnen nur rechts im Becken (33,3%). Bilaterale SLN wurden bei sechs der 18 Patientinnen detektiert (33,3%).

Von 47 SLN bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB war ein SLN an der A. iliaca externa links lokalisiert (2,1%), an der A. iliaca externa rechts war ein SLN

lokalisiert (2,1%) und an der A. iliaca interna rechts waren sechs SLN lokalisiert (12,8%). Interiliakal links waren 20 SLN lokalisiert (42,6%) und interiliakal rechts waren 19 SLN lokalisiert (40,4%) (Abb. 11).

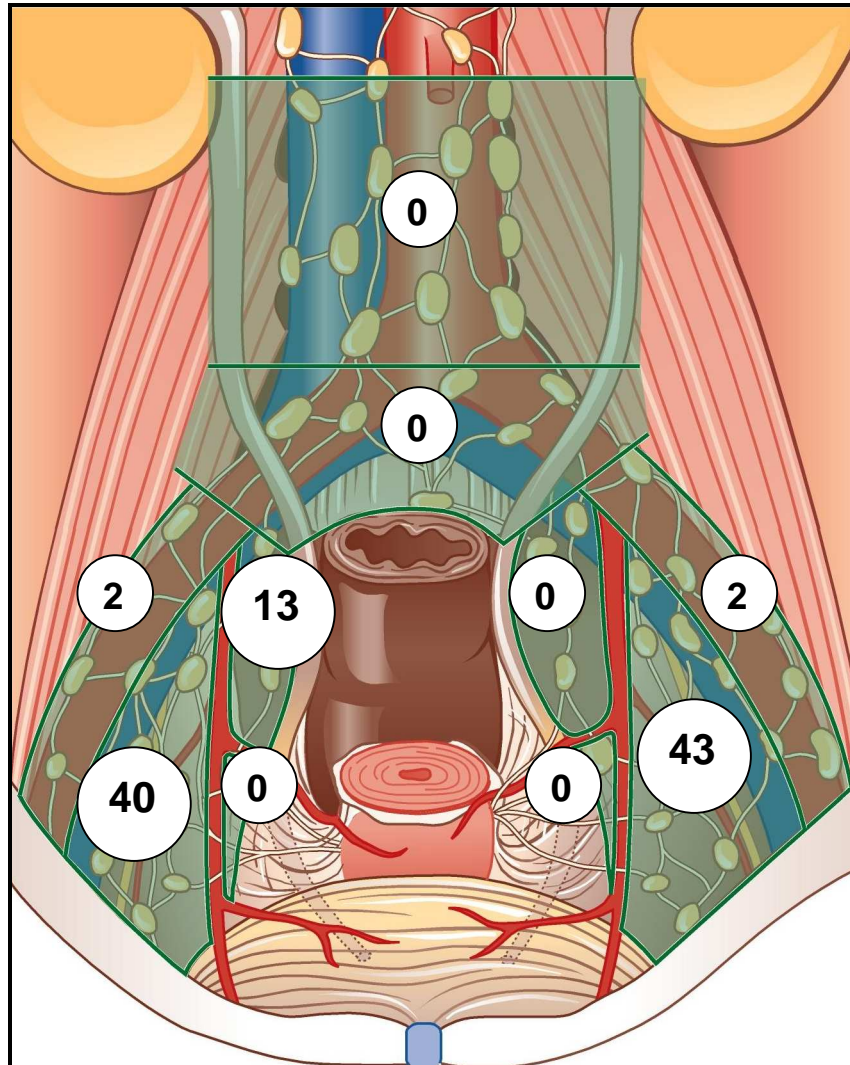


Abb.11: SLN-Verteilung bei Patientinnen im Tumorstadium IIB. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

5.5.5 Stadium III und IV

Drei Patientinnen hatten ein Tumorstadium FIGO IIIb oder IV. Diese Patientinnen wurden aufgrund der geringen Fallzahl zusammengefasst. Bei diesen drei Patientinnen wurden acht SLN detektiert, also pro Patientin im Durchschnitt 2,7 SLN.

Von diesen drei Patientinnen hatte eine Patientin zwei SLN (33,3%), zwei Patientinnen hatten drei SLN (66,7%).

Unilaterale SLN wurden bei einer der drei Patientinnen nachgewiesen (33,3%), und zwar nur rechts im Becken. Bilaterale SLN wurden bei zwei der drei Patientinnen detektiert (66,7%).

Von acht SLN bei Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV war ein SLN an der A. iliaca interna links lokalisiert (12,5%). Interiliakal links waren vier SLN lokalisiert (50%) und interiliakal rechts waren drei SLN lokalisiert (37,5%) (Abb.12).

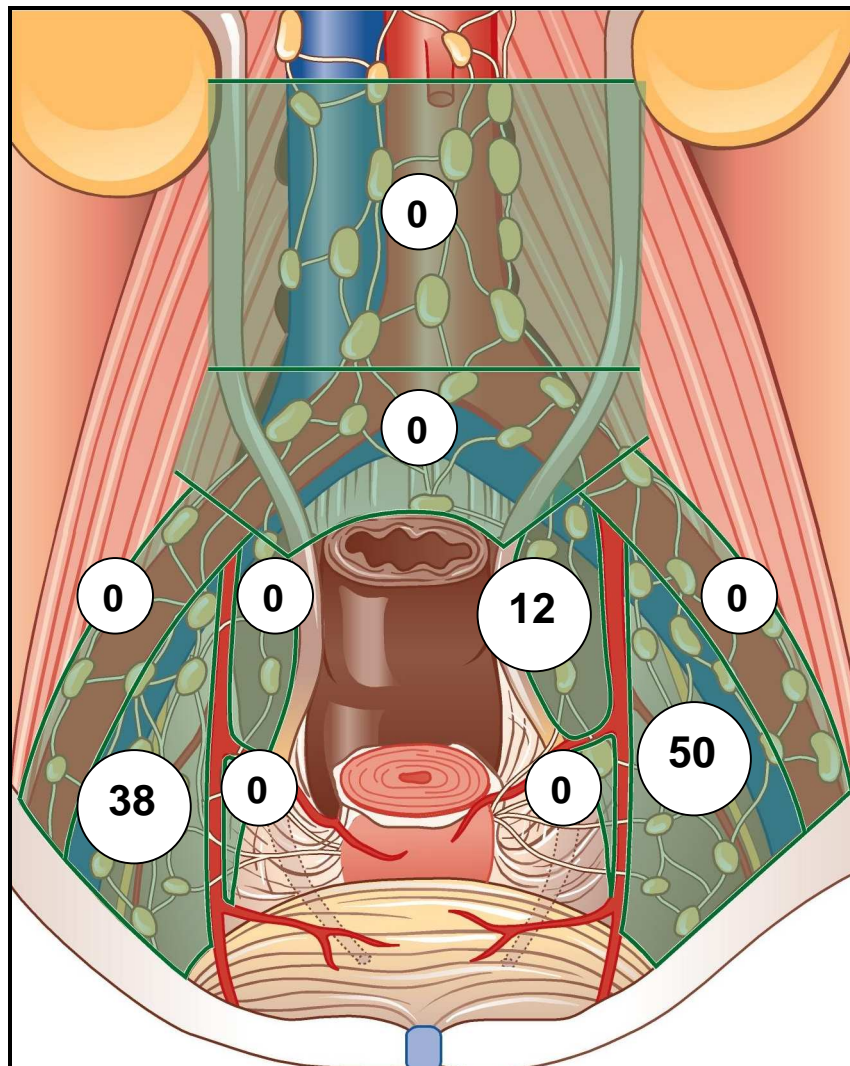


Abb. 12: SLN-Verteilung bei Patientinnen in den Tumorstadien III und IV. Die Zahlen in den Kreisen entsprechen der prozentualen Verteilung.

Die SLN kamen in allen FIGO-Stadien am häufigsten im interiliakalen Bereich vor (76,3% der SLN im FIGO IA, 67,5% der SLN im FIGO IB, 61,8% der SLN im FIGO IIA, 83% der SLN im FIGO IIB, 87,5% der SLN im FIGO III und IV). Die anderen Lokalisationen kamen mit jeweils unter 18% in allen Stadien seltener vor.

Die Verteilung der SLN zeigte lediglich im Stadium IIA signifikant mehr SLN im Bereich der A. iliaca communis ($p = 0,002$) als erwartet. Bei allen anderen Lokalisationen gab es in den verschiedenen FIGO- Stadien keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Die SLN sind auf beiden Beckenseiten in allen FIGO- Stadien bis auf FIGO IIB gleich verteilt ($p > 0,05$). Im FIGO IIB kommen im Bereich der A. iliaca interna rechts mehr SLN als erwartet und links weniger SLN als erwartet vor ($p = 0,034$). Die Anzahl der pro Patientin detektierten SLN unterscheidet sich für die einzelnen FIGO Stadien nicht ($p = 0,239$).

Mit den vorgelegten Ergebnissen kann die Nullhypothese bestätigt werden, dass die topographische Verteilung der SLN unabhängig vom histologischen Typ des Tumors, von der verwendeten Markierungssubstanz und vom Tumorstadium ist.

6 Diskussion

Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom haben in den Stadien IA, IB, IIA, IIB, III und IV in 0-4,8%, 0-17%, 12-27%, 25-39%, 32-67% bzw. 66-75% pelvine Lymphknotenmetastasen (Barranger et al. 2004, Sakuragi et al. 1999, Michel et al. 1998, Magrina et al. 1999, Landoni et al. 1997). Für die Mehrzahl der Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom bringt die ausgedehnte Lymphonodektomie daher eher eine zusätzliche Morbidität denn einen therapeutischen Gewinn (Martimbeau et al. 1978, O'Boyle et al. 2000, Echt et al. 1999). Darauf beruht das Sentinelkonzept in der Onkologie, das davon ausgeht, dass mit der Entfernung und histologischen Untersuchung des erst-drainierenden Lymphknotens eines Tumors repräsentativ auf die gesamte regionäre Lymphregion geschlossen werden kann. Bereits früher wurde mit verschiedenen Farbstoffen (India Ink, Direct Sky Blue) bzw. mit radiologischen Methoden (Lymphoszintigraphie) versucht, für die Frauen mit operablen Stadien des Zervixkarzinoms die Lymphbahnen der Cervix uteri darzustellen, um bei der radikalen Hysterektomie alle relevanten Lymphknoten zu visualisieren (Eichner et al. 1954, Iversen und Aas 1982, Kolbenstvedt und Kolstad 1974, Zeit und Wilcoxon 1950). Mit der Einführung des Sentinelkonzeptes in die operative Onkologie und der Möglichkeit der sicheren laparoskopischen Exstirpation der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten eröffnete sich auch die Möglichkeit, bei Frauen mit Zervixkarzinom sowohl offen chirurgisch als auch laparoskopisch die Sentineldetektion anzuwenden (Köhler et al. 2004, O'Boyle et al. 2000).

Bereits bei anderen Karzinomen, wie dem Malignen Melanom, dem Mammakarzinom, dem Peniskarzinom, dem Vulvakarzinom und neuerdings auch bei Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches, der Harnblase, des Gastrointestinaltraktes, des Hodens und beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wird das Sentinelkonzept in der chirurgischen Therapie eingesetzt bzw. erprobt (Cabanas 1992, Gershenwald et al. 1998, Morton et al. 1999, Alex und Krag 1993, Terada et al. 2000, Shoaib et al. 1999, Sherif et al. 2001, Kitigawa et al. 2001, Tanis et al. 2002, Liptay et al. 2000).

Nach Überwindung technischer und applikationsbedingter Probleme wird von der Mehrzahl der Autoren die Sentineltechnik bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom als praktikable Methode angesehen und es werden Detektionsraten von 80-100%

bei einer Rate falsch negativer Befunde von 0-16 % erreicht (Barranger et al. 2003, Buist et al. 2003, Dargent et al. 2000a, Lambaudie et al. 2003, Levenback et al. 2002, Lantzsch et al. 2001, Malur et al. 2001, Medl et al. 2000, Niikura et al. 2004, Plante et al. 2003, Rob et al. 2005, Verheijen et al. 2000). Bei der Detektion werden sowohl Farbstoffe (Lymphazurin[®], Patentblau[®]) als auch Tc-markierte Trägersubstanzen oder beide Verfahren kombiniert angewendet.

Die ersten Studien über die Detektion des Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom mit blauem Farbstoff waren aufgrund niedriger Detektionsraten nicht zufriedenstellend. Echt wies bei nur zwei von 13 Patientinnen (15%) mit Lymphazurin Sentinellymphknoten nach (Echt et al. 1999). O'Boyle detektierte mit Isosulfan Blau bei 60% seiner 20 Patientinnen 23 Sentinellymphknoten (12 von 20). Die niedrige Detektionsrate erklärte O'Boyle mit einem Auslaufen des Farbstoffs, einer Zerstörung der Lymphgefäße durch die initiale Dissektion und einer ungenügenden Untersuchung des lymphatischen Gewebes intraoperativ. O'Boyle fand in seinen Untersuchungen höhere Detektionsraten bei Patientinnen mit Karzinomen kleiner 4 cm. Er betont, dass vor allem Patientinnen mit kleinen Karzinomen (< 4cm) und solche mit frühem Stadium von der Sentinelmethode profitieren, da sie eine geringere Inzidenz von Lymphknotenmetastasen haben (O'Boyle et al. 2000).

Dargent erklärte die niedrige Detektionsrate mit der anfangs zu niedrig gewählten Injektionsmenge des Farbstoffs und der zu zeitigen Laparoskopie nach der Farbstoffinjektion (Dargent et al. 2000a). Durch Verbesserung der Injektionstechnik und Erhöhung der Injektionsmenge des blauen Farbstoffs erhöhte er die Detektionsrate von 15% (Echt et al. 1999) auf 85,5%. In seinen Untersuchungen erreichte Dargent eine Sensitivität und einen negativen Vorhersagewert von 100 % (Dargent et al. 2000a).

Durch die Injektion eines radioaktiven Tracers als Marker für Sentinellymphknoten wurden Detektionsraten von über 88% erreicht (Kamprath et al. 2000, Lantzsch et al. 2001, Edwards et al. 2001). Laut Verheijen ist eine Sentineldetektion mit radioaktivem Tracer erfolgreicher als mit blauem Farbstoff, da die visuelle Detektion des Farbstoffs schwierig und unzuverlässig sei (Verheijen et al. 2000). Kühn hält die alleinige Farbstoffmarkierung ebenfalls für ungeeignet. Im Gegensatz zu allen anderen Autoren begründet er dies aber damit, dass durch den Farbstoff die gesamten potentiellen Lymphabflussgebiete dargestellt werden

und das zu einer ausgedehnten Präparation aller potentiellen Lymphknotengruppen führen würde (Kühn et al. 2001).

Coleman betont den Vorteil einer kombinierten Detektion mit radioaktivem Tracer und Farbstoff gegenüber der jeweils einzelnen Detektionstechnik, da so die Detektionsrate fast vier mal so hoch ist (Coleman 2001).

Malur untersuchte 50 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium I bis IV. Bei ihr betrug die Detektionsrate mit der kombinierten Methode 90% vs. 76,2% mit Technetium und 55,5% mit Patentblau®. Auch die Sensitivität und der negative Vorhersagewert waren bei der Detektion mit der kombinierten Methode höher (100%) (Malur et al. 2001). Levenback erhöhte durch die kombinierte Detektionsmethode mit Technetium und Patentblau die Detektionsrate auf 100% gegenüber vorangegangener Untersuchungen. Seine Detektion hatte eine Sensitivität von 87,5% und einen negativen Vorhersagewert von 97 % (Levenback et al. 2002).

Auch Rhim und Camatte betonen den Vorteil der kombinierten Methode gegenüber den einzeln angewandten Detektionsmethoden. Bei Rhim beträgt die Sensitivität 83,3% und der negative Vorhersagewert 95,2 %. Bei Camatte betragen Sensitivität und negativer Vorhersagewert 100 % (Camatte et al. 2003, Rhim et al. 2002).

Rob betont, dass eine geringere Anzahl der pro Patientin mit Patentblau detektierten Sentinellymphknoten auch die Ursache einer erhöhten Rate falsch negativer Ergebnisse sein kann (Rob et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurden offen chirurgisch (60,3%) und laparoskopisch (39,7%) sowohl die Markierung mit Patentblau® (51%), mit Technetium (7,3%) als auch mit der Kombination beider Verfahren angewendet (41,7%).

No.	Autor/Jahr	Anzahl der Patientinnen	Detektionssubstanz	Histologie (%)	Lymphknotenmetastasen (%)	Stadienverteilung	Topographische Verteilung der SLN (%)								
							para-aortal	Commun iliakal	extern iliakal	obturator	interiliakal	intern iliakal	präsakral	parametran	andere
1	Echt et al. 1999	13	Lymphazurin	Platten: 62 Adeno: 38	n.i.	IB1-IB2	k.A.								
2	Dargent et al. 2000	35	Patentblau	Platten: 86 Adeno: 14	22,8	IA2-IB2		4,8	84,1			11,1			
3	Medl et al. 2000	3	Lymphazurin	Platten: 67 Adeno: 33	-	IB-IIA	SLN entweder an der A. iliaca oder in der Fossa obturatoria								
4	O'Boyle et al. 2000	20	Lymphazurin	Platten: 65 Adeno: 25 Andere:10	20	IB-IIA		17	58	4		4	7,9		7,1
5	Verheijen et al. 2000	10	Tc+Patentblau	k.A.	10	IB		17	44	39					
6	Lantzsich et al. 2001	14	TC	Platten: 86 Adeno: 14	7,1	IB			65,4	11,5		19,2		3,9	
7	Malur et al. 2001	50	TC+Patentblau	k.A.	20	I-IV		24,7			25,7			12,4	19,1 andere pelvine Areale
8	Levenbeck et al. 2002	39	TC+Lymphazurin	Platten: 82 Adeno: 15	11,4	IA1-IIA	9	11,3	24	22,7	23,5			9	
9	Barranger et al. 2003	13	TC+Patentblau	Platten: 69 Adeno: 31	15,3	IA2-IIA	0	5	53	14	28			0	
10	Buist et al. 2003	25	TC+Patentblau	Platten: 72 Adeno: 28	40	IB1-IIA		8,6	39,7	32,8		17,2		1,7	
11	Chung et al. 2003	26	TC+Lymphazurin	k.A.	4,8	I-IIA	variabel								Inguinal
12	Dargent et al. 2003	70	TC+Patentblau	Platten: 76 Adeno: 24	14,7	IA-IIB		4	16		70	10			
13	Lambaudie et al. 2003	12	TC+Patentblau	Platten: 83 Adeno: 17	8,6	IA2-IB1	5,7	alle anderen SLN wurden im Becken gefunden					2,9		
14	Pijpers et al. 2003	34	TC+Patentblau	k.A.	35	IB-IIA	n.i.								
15	Plante et al. 2003	70	TC+Lymphazurin	Platten: 68 Adeno: 31	17	IA-IIA	0	6	33	30	25	3	1	2	
16	Van Dam et al. 2003	25	TC	Platten: 68 Adeno: 32	20	IB1-IV	9	16	6	29	37	6 Ursprung A.uterina		3	3 Inguinal
17	Barranger et al. 2004	36	TC+Patentblau	Platten: 67 Adeno: 33	22	IA2-IIB	0	Häufigste Lokalisation extern iliakale Gefäße						0	
18	Marchiole et al. 2004	29	n=27 Patentblau n=2 TC + Blau	Platten: 62 Adeno: 38	10	IA2-IB1			97			3			

19	Martinez-Palones et al. 2004	25	TC+Lymphazurin	Platten: 64 Adeno: 24	12	I-II	3,2	14,7	26,2	8,2	40,9		4,9	1,6	
20	Niikura et al. 2004	20	TC+Patentblau	Platten: 65 Adeno: 35	15	IB1-IIA		4	46	33		2		15	
21	Wydra et al. 2004	56	TC+Blau	k.A.	19,6	I-IIA	k.A.								
22	Angiole et al. 2005	37	TC	k.A.	23	IB1	0	26 der Patn.	69 der Patn.	49 der Patn.					
23	Gil Morena et al. 2005	12	TC+Lymphazurin	Platten: 66,7 Adeno: 33,3	0	IA2-IB1		5	19	14	57		5		
24	Lin et al. 2005	30	TC	Platten: 80 Adeno: 20	23,3	IA2-IIA		7	4	46		43			
25	Rob et al. 2005	183	n=100 Blau n=83 TC+ Blau	k.A.	9,5	IA2-IB2	0	4,8	45	42,6			4,6	3	
26	Silva et al. 2005	56	TC	Platten: 87,5 Adeno: 10,5	22	IA2-IIA	0,8	6,7	44,2	39,2	8,3		0,8		
27	Vorliegende Arbeit	151	n=11 TC n=77 Patentblau n=63 TC+Patent Blau	Platten: 75,5 Adeno: 24,5	22,5	IA2-IVA	4,2	5	4,9	70,9		7,9		7,1	

Tabelle 1: Lymphknotenverteilung der Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom (Literaturübersicht).

Den bereits von anderen Autoren beschriebenen Vorteil der kombinierten Methoden gegenüber der alleinigen Anwendung der Markierungssubstanzen können wir mit einer signifikant höheren SLN-Anzahl pro Patientin (3,3 SLN-Kombination, vs. 1,9 SLN Tc bzw. 2,3 SLN Blau) ($p = 0,012$) und einer signifikant höheren bilateralen Detektionsrate mit der kombinierten Methode (71,4% (Kombination) vs. 41,6% (Tc) bzw. 36,4% (Blau)) ($p = 0,001$) bestätigen (s. Tabelle 1).

Die Frage, ob multiple SLN bei einer Patientin Ergebnis der problematischen Identifikation primär markierter Sentinellymphknoten (Problem des „second echolon lymph node“) oder Folge gleichzeitiger Lymphabflusswege oder Folge eines tumorbedingten Verschlusses von Lymphgefäßen bei v.a. größeren Tumoren sind, ist bisher ungeklärt (O'Boyle et al. 2000, Lin et al. 2005, Pijpers et al. 2004, Levenback et al. 2002). Das Problem falsch negativer SLN ebenso wie die Detektionsrate, Sensitivität und Spezifität wurde in der Literatur bereits ausführlich erörtert und war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit

In unserem Patientenkollektiv wurden bei 46% der Patientinnen unilaterale SLN und bei 54% der Patientinnen bilaterale SLN detektiert.

In der Literatur reichen die Angaben von vorwiegend bilateraler Detektionsrate (Rob et al. 2004, Niikura et al. 2004, Marchiole et al. 2004, Levenback et al. 2002, Lambaudie et al. 2003, Buist et al. 2003) bis vorwiegend unilateraler Detektionsrate der SLN (Barranger et al. 2003, Verheijen et al. 2000). Bis zur Klärung, ob die Seitenverteilung der SLN Folge anatomischer Ursachen (Leveuf et al. 1933) oder tumorbedingter Veränderungen (Kühn et al. 2001, Rhim et al. 2002) ist und ob die Aussagekraft des SLN auf die ipsilaterale Seite beschränkt bleibt oder für das gesamte Becken gilt, sollte der Grundsatz von Plante gelten, diejenige pelvine Seite komplett zu lymphonodektomieren, die keinen SLN aufweist (Plante et al. 2003). In unserer Untersuchung hatten drei Patientinnen auf der Gegenseite der negativen SLN Lymphknotenmetastasen.

Die Cervix uteri als mittig im Becken liegendes Organ weist einen komplexen Lymphabfluss auf, der seit über 100 Jahren von Anatomen und Klinikern anhand von Sektionsbefunden und Farbstoffinjektionen (Quecksilber, Pariser Blau, Berliner Blau, Preußisch Blau) untersucht wird. Vergleicht man die Beschreibungen des zervikalen Lymphabflusses, erkennt man, dass es eine große Variabilität in der Nomenklatur der verschiedenen Lymphknotengruppen gibt.

Mangan et al. veröffentlichten eine Untersuchung, in der gynäkologische Onkologen, Strahlentherapeuten und Pathologen für die einzelnen Lymphknotengruppen jeweils mindestens drei verschiedene Bezeichnungen wählten (Mangan et al. 1986). Ein Vergleich der Lokalisationen von SLN zwischen einzelnen Studien wird dadurch erschwert. Daraus ergibt sich die Forderung nach einer einheitlichen Nomenklatur aortaler und pelviner Lymphknoten.

In zwei Monographien werden Untersuchungsergebnisse zum Lymphabfluss der Cervix uteri dargestellt. Reiffenstuhl unterscheidet folgende zehn Lymphbahnen der Zervix: Lnn. interiliaci, Lnn. glutei superiores, Lnn. glutei inferiores, Lnn. iliaci communes, Lnn. iliaci externi, Lnn. sacrales, Lnn. rectales und zu den Lnn. aortici et promontorii, ins Ureterblatt ziehende Lymphbahnen und zur Hinterwand der Blase ziehende Lymphbahnen (Reiffenstuhl 1957). Plentl und Friedman differenzieren fünf Hauptabflusswege: drei laterale Abflussstränge zu den interiliakalen, extern iliakalen und glutealen Lymphknoten, einen posteriorer Abfluss zu den iliakal communes und aortalen bzw. subaortalen Lymphknoten und ein anterioren Abflussweg zu den interiliakalen Lymphknoten (Plentl und Friedman 1971). Anhand postoperativer Befunde teilt Benedetti-Panici acht aortale (paracaval, präcaval, retrocaval, tief und oberflächlich intercavo-aortal, paraaortal, präaortal und retroaortal) und sieben pelvine (iliakal commune, iliakal externe, iliakal interne, tiefe und oberflächliche obturatorische, präsakrale und parametrane) Lymphknotengruppen ein (Benedetti Panici et al. 1992). Nach seiner Beobachtung metastasiert das frühe Zervixkarzinom häufiger in oberflächlich obturatore, extern iliakale und oberflächlich iliakal commune Lymphknoten, während fortgeschrittene Karzinome zusätzlich häufig in tiefe iliakal commune Lymphknoten (Benedetti-Panici et al. 1995) drainieren.

Das Vorkommen isolierter Lymphknotenmetastasen (Ferraris et al. 1988, Deppe et al. 1984, Sakuragi et al. 1999, Reiffenstuhl 1957) und SLN (Levenback et al. 2002, Martimbeau et al. 1982) in verschiedenen Lokalisationen bestätigt ebenfalls eine mögliche diskontinuierliche Tumorausbreitung über direkte Lymphverbindungen von der Zervix zu iliakal communes und paraaortalen Lymphknoten (Levenback et al. 2002).

In unserer vorliegenden Arbeit wird eine Klassifikation zur Einteilung der SLN vorgeschlagen, die dem operativen Verlauf der laparoskopischen Lymphonodektomie nach Eröffnung der pararektalen und paravesikalen Grube

entspricht und 11 Areale umfasst: paraaortal, iliakal commun beidseits, iliakal extern beidseits, iliakal intern beidseits (inklusive präsakral), interiliakal beidseits und parametran beidseits. Inguinale SLN, wie sie in der Literatur in seltenen Fällen beschrieben werden, konnten in der vorliegenden Studie nicht identifiziert werden (Chung et al. 2003, Van Dam et al. 2003, Hauspy et al. 2002).

Unter Verwendung dieses Einteilungsschemas können in der vorliegenden Untersuchung über 70% der SLN interiliakal detektiert werden, unter Einbeziehung der externen Lymphknoten sogar mehr als 75%.

Dieses Verteilungsmuster wird von der Mehrzahl der Autoren bestätigt (Buist et al. 2003, Dargent und Enria 2003, Dargent et al. 2000a, Lambaudie et al. 2003, Levenback et al. 2002, Lantzsch et al. 2001, Martinez-Palones et al. 2003, Niikura et al. 2004, O'Boyle et al. 2000, Plante et al. 2003, Rob et al. 2005, Silva et al. 2005, Verheijen et al. 2000, Barranger et al. 2003, Bocciolone et al. 2003, Echt et al. 1999, Medl et al. 2000, Edwards et al. 2001, Rhim et al. 2002, Malur et al. 2001, Van Dam et al. 2003) (Tabelle 1). Bereits in einer der ersten Arbeiten über die Detektion des SLN mit Patentblau bei zwei von drei Patientinnen waren bei einer Frau die SLN an der A. iliaca externa lokalisiert (Echt et al. 1999). Medl wies bei drei Frauen mit Zervixkarzinom nach Injektion von Isosulfan Blau externe und interiliakale SLN nach (Medl et al. 2000). Verheijen untersuchte 10 Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO Stadium IB und detektierte mit Technetium 99m und blauem Farbstoff 11 der 18 SLN (61%) an der A. iliaca externa und in der Fossa obturatoria (Verheijen et al. 2000).

Lantzsch wies mit Technetium 75,4% der SLN bei 13 von 14 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium IB an der A. iliaca externa nach (Lantzsch et al. 2001). Edwards demonstrierte mit Technetium bei neun seiner 13 Patientinnen (69 %) SLN an der A. iliaca externa (Edwards et al. 2001). Rhim fand mit der kombinierten Markierung mit blauem Farbstoff und radioaktivem Tracer 36,7% der SLN von 26 Patientinnen in dieser Lokalisation (Rhim et al. 2002). Zwischen 40 und 50% der detektierten SLN befanden sich bei Barranger, Buist und Bocciolone an der A. iliaca externa (Barranger et al. 2003, Buist et al. 2003, Bocciolone et al. 2003). Auch Plante detektierte mit der kombinierten Markierungsmethode an der A. iliaca externa 33% der SLN von 70 Patientinnen (Plante et al. 2003). In einer Arbeit von Rob werden 45% der 462 detektierten SLN an der A. und V. iliaca externa beschrieben. 42,6% der SLN wurden supraobturatorisch detektiert (Rob et

al. 2005). Levenback detektierte 46% der kombiniert markierten SLN interiliakal (Levenback et al. 2002).

Dargent fand in einer Untersuchung mit 35 Patientinnen mit Patentblau 53 von 63 SLN (74,1%) im Bereich der V. iliaca externa und der Abgänge der A. iliaca interna (Dargent et al. 2000a). Auch Malur fand im Bereich der A. iliaca interna die meisten SLN (Malur et al. 2001). O'Boyle fand im extern iliakalen und interiliakalen Bereich 14 von 23 SLN (61%) (O'Boyle et al. 2000). Auch Van Dam, Martinez-Palones und Silva detektierten über 74% der SLN interiliakal und im Bereich der extern iliakalen Gefäße (Van Dam et al. 2003, Silva et al. 2005, Martinez-Palones et al. 2003).

Dies impliziert einerseits, dass die Detektion der SLN primär iliakal extern und interiliakal erfolgen sollte, andererseits aber die parametranen, präsakralen, iliakal internen, iliakal communen und paraaortalen Lymphknoten in jedem Fall inspiziert werden müssen. Bei bis zu jeweils 8% unserer Detektionen waren die SLN in eben jenen selteneren Lokalisationen zu finden. Van Dam detektierte bei 9% seiner Patientinnen aortale SLN, bei Levenback waren 7,1% aller SLN in der paraaortalen Lokalisation lokalisiert (Malur et al. 2001, Levenback et al. 2002, Van Dam et al. 2003). Die Häufigkeit von Sentinellymphknoten an der A. iliaca communis wird mit 1,3% bis 25% aller detektierten SLN angegeben (Barranger et al. 2003, Buist et al. 2003, Dargent et al. 2000a, Verheijen et al. 2000, Niikura et al. 2004, Plante et al. 2003, Malur et al. 2001, Levenback et al. 2002, Rob et al. 2005). Die Möglichkeit isolierter Lymphknotenmetastasen in allen Lokalisationen wurde bereits beschrieben (Reiffenstuhl 1957).

Wäre einer der SLN in den weniger häufigen Lokalisationen metastatisch befallen, könnte entsprechend dem gefundenen Verteilungsmuster keine Verkleinerung der Zielvolumina für die Strahlentherapie empfohlen werden.

Adenokarzinome zeigen keinen Unterschied im Verteilungsmuster der SLN im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen. Die meisten SLN werden unabhängig von der Detektionssubstanz ebenfalls interiliakal gefunden, wobei bei der kombinierten Verwendung von Technetium und Patentblau® signifikant mehr SLN paraaortal detektiert werden. Damit wurde eine bereits vermutete Tatsache in der vorliegenden Arbeit erstmals quantitativ bewiesen (Levenback et al. 2002).

Erstmals erfolgte in der vorliegenden Studie die Analyse der topographischen SLN-Verteilung in Korrelation zum Tumorstadium, wobei ebenfalls unabhängig

vom Stadium die Mehrheit der SLN interiliakal und iliakal extern detektiert wird. Erwähnenswert sind die bisher nicht beschriebenen Beobachtungen, dass paraaortale SLN im Stadium IA in 2,5% gefunden werden und im Stadium IIA mehr SLN an der A. iliaca communis detektiert werden können.

Dem Vorkommen von parametranen SLN, die in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0%-17% angegeben werden, kommt besondere Bedeutung zu, da diese potentiell im Rahmen der Lymphonodektomie unentdeckt bleiben können (Dargent et al. 2000a, Malur et al. 2001, Levenback et al. 2002, Lantzsch et al. 2001, Rhim et al. 2002, Buist et al. 2003, Plante et al. 2003). Wir detektierten 8,1% der SLN parametran. Eine genaue Identifikation parametraner SLN ist auch schwierig aufgrund der Überstrahlung der Parametrien durch die Zervix selbst (Coleman 2001, Angioli et al. 2005).

Neue Techniken wie das PET-CT oder das MRT mit lymphgängigen Kontrastmitteln sollten deshalb bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in Kombination mit dem Sentinelprinzip evaluiert werden.

7 Schlussfolgerungen

Die Häufigkeit von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen beim Zervixkarzinom korreliert eng mit dem Stadium der Erkrankung und damit der Prognose. Die Nachweisraten positiver Lymphknoten beim Zervixkarzinom mittels bildgebender Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie bewegen sich zwischen 60-90%. Vor allem Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten entgehen diesen Methoden. Die sicherste Methode zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist bisher weiterhin das chirurgische Staging.

Der Sentinellymphknoten ist definiert als der erste drainierende Lymphknoten einer anatomischen Region (eines Tumors), dessen histologische Untersuchung repräsentativ ist für die Nicht-Sentinellymphknoten. Seit der Erstveröffentlichung zur Sentinel-Node-Darstellung beim Zervixkarzinom 1999 folgten in den letzten Jahren mehr als 30 weitere Originalarbeiten. Deren Focus war die Beschreibung der Detektionsraten und der technischen Durchführbarkeit der verschiedenen Techniken. Obwohl heute eine hohe Sensitivität und Spezifität bei geringer Rate falsch negativer SLN gefunden werden, ist die Sentineltechnik bei Frauen mit Zervixkarzinom noch in der Phase der klinischen Evaluierung. Um das Ziel eine niedrigere Morbidität bei zusätzlicher prognostischer Aussage zu erreichen und die Sentineltechnik beim Zervixkarzinom klinisch zu etablieren, müssen weitere Aspekte dieser Methode beleuchtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die topographische Verteilung der Sentinellymphknoten in Korrelation zur Detektionssubstanz, zum Tumorstadium und zur Tumorhistologie analysiert. Dafür wurden die Daten von 151 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom, die im Rahmen der Uterus III-Studie der AGO akquiriert wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Analyse der Daten erfolgte anhand intraoperativer Lageskizzen aller Sentinellymphknoten, der Foto- oder Videodokumentation und den histologischen Befunden aller Sentinellymphknoten. Die Detektion der Sentinellymphknoten erfolgte nach präoperativer Applikation von Technetium und /oder blauem Farbstoff.

Die Cervix uteri weist als Mittellinienorgan des Beckens ein komplexes Lymphabflussmuster auf. Eine einheitliche Nomenklatur für die einzelnen Lymphabstromgebiete existiert weder in klinischen noch in anatomischen

Monographien. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb eine Klassifikation der pelvinen Lymphabflusswege vorgeschlagen, die dem operativen Vorgehen entspricht und 11 Regionen unterscheidet.

Insgesamt konnten 406 SLN nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Anzahl der nachgewiesenen SLN pro Patientin betrug 2,7 (1-7). 70 von 151 Patientinnen hatten nur unilaterale SLN (46,4%). 50% der Patientinnen hatten nur links oder rechts pelvine SLN, bei 81 Patientinnen kamen die SLN bilateral vor (53,6%). Unabhängig von der Markierungsmethode konnten die SLN zu 75% im interiliakalen und iliakal externen Gebiet detektiert werden. Bei bis zu jeweils 8% unserer Detektionen waren die SLN aber auch in selteneren Lokalisationen zu finden. Dies impliziert einerseits, dass die Detektion der SLN primär interiliakal und iliakal extern erfolgen sollte, aber bei fehlendem Nachweis in diesen beiden Regionen die anderen Regionen in jedem Fall inspiziert werden müssen.

Die Verteilung der SLN in den einzelnen Lokalisationen unterscheidet sich bei den drei beschriebenen Markierungsmethoden signifikant. Mittels der Kombination aus Blau und Technetium konnten pro Patientin mehr SLN detektiert werden als mit der Einzelmarkierung. Weiterhin wurden signifikant mehr paraaortale und signifikant mehr bilaterale SLN mit der Kombinationsmethode gefunden. Diese Tatsache muss bei der Verwendung der Methode berücksichtigt werden. Die Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten war jedoch unabhängig vom Tumorstadium. Adenokarzinome zeigen keinen Unterschied im Verteilungsmuster der SLN im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen.

Zusammenfassend werden in der vorliegenden Arbeit erstmals die Verteilungsmuster der SLN beim Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ, der verwendeten Markierungssubstanz und vom Tumorstadium untersucht. Ein internationaler Konsens zur topographischen Kartierung entnommener SLN wäre hilfreich für den Vergleich weiterer Daten.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alex JC, Krag DN. 1993. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surgical Oncology*, 2:137-143.
- Anchezar JP, Soderini A, Sardi JE, Hrsg. 2003. Detection of the Sentinel Node in Cervical Cancer: A Study of Feasibility. 13th International Meeting of the Society of Gynecological Oncology. Brussels: Blackwell Publishing: International Journal of Gynecological Cancer.
- Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G, Benedetti-Panici P. 2005. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecologic Oncology*, 96:504-509.
- Barranger E, Cortez A, Uzan S, Callard P, Darai E. 2004. Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 94:175-180.
- Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. 2003. Laparoscopic Sentinel Lymph Nodes Procedure Using a Combination of Patent Blue and Radioisotope in Women with Cervical Carcinoma. *Cancer*, 97 (12):3003-3009.
- Beckmann MW. 2004. Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Aufl. München: W. Zuckerschwerdt Verlag.
- Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. 2001. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat*, 6 (1):7-43.
- Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli A, Mancuso S. 1992. Anatomical Study of Para-Aortic and Pelvic Lymph Nodes in Gynecologic Malignancies. *Obstetrics and Gynecology*, 79 (4):498-502.
- Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S. 1995. Lymphatic spread of Cervical cancer: An Anatomical and Pathological Study Based on 225 Radical Hysterectomies with systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*, 62:19-24.

- Bocciolone L, Maggioni A, Landoni F, Crippa G, de Cicco C, Sonzogni A, Colombo N. 2003. Sentinel node detection in cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 13 (Suppl. 1):104.
- Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P, Verheijen RHM. 2003. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 90:290-296.
- Cabanas RM. 1977. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39 (2):456-466.
- Cabanas RM. 1992. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urologic Clinics of North America*, 19 (2):267-276.
- Camatte S, Lefrere MA, Kerrou K, Taurelle R, Lecuru F, Lelievre L, Hrsg. 2003. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cervix and Corpus Uteri Cancers. *International Journal of Gynecological Cancer*. Brussels: Blackwell Publishing.
- Cherry C, Glücksmann A, Dearing R, Way S. 1953. Observations on Lymph Node Involvement in Carcinoma of the Cervix. *J Obstet Gynaec Brit Emp*, 60:368.
- Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. 1987. Histologic Grade and Lymph Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, 12:348-354.
- Chung YA, Kim SH, Sohn HS, Chung SK, Rhim C-C, Namkoong S-E. 2003. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30:1014-1017.
- Coleman RL. 2001. Lymphatic Mapping in Cervix Cancer. *Operative Techniques in Gynecologic Surgery*, 6 (1):33-37.
- Dargent D. 2001. Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medicine*, 185 (7):1295-1306.

- Dargent D, Enria R. 2003. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique - preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Haematol*, 48:305-310.
- Dargent D, Martin X, Mathevet P. 1999. Laparoscopic identification of the sentinel node in cervical cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*, 26 (4):S0902.
- Dargent D, Martin X, Mathevet P. 2000a. Laparoscopic Assessment of the Sentinel Lymph Node in Early Stage Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, 79 (3):411-415.
- Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. 2000b. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy. *Cancer*, 88 (8):1877-1882.
- Deppe G, Lubicz S, Galloway BT, Thomas W, Heredia P. 1984. Aortic node metastases with negative Pelvic nodes in cervical cancer. *Cancer*, 53:173-175.
- Dietl J. 1999. Das Lymphknotenproblem in der Frauenheilkunde. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 59:589-598.
- DiSaia P, Creasman W, Rich WM. 1979. An alternate approach to early cancer of the vulva. *American Journal of Clinical Oncology*:825-832.
- Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB. 1989. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *American Journal of Clinical Oncology*, 160 (5):1055-1061.
- Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. 1999. Detection of Sentinel Lymph Nodes with Lymphazurin in Cervical, Uterine, and Vulvar Malignancies. *South Med J*, 92 (2):204-208.
- Edwards RP, Hrsg. 2001. Identification of the Sentinel Node in Cervix Cancer. Oslo, Norway:
- Eichner E, Goldberg I, Bove ER. 1954. In vivo studies with direct sky blue of the lymphatic drainage of the internal genitals of women. *American Journal of Clinical Oncology*, 67 (6):1277-1287.

- Ferraris G, Lanza A, Re A, Raspollini M, Proserpio D, Bellino R. 1988. The significance of lymph node status at pelvic, common iliac and para-aortic levels. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2 (4):913-920.
- Gershenwald JE, Tseng C, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, Lee JJ, Ross MI. 1998. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*, 124 (2):203-210.
- Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Pérez-Benavente MA, Aguilar I, Martinez-Palones JM, Xercavins J. 2004. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 96:187-193.
- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. 1959. Observations on a "Sentinel Node" in Cancer of the Parotid. *Cancer*, 13 (January-February):77-78.
- Grönroos M, Voutilainen A, Ruponen S. 1971. Lymphoszintigraphy, gammavenography and histological findings in gynecological radical surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 50:80.
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. 1995. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 5:250-256.
- Hauspy J, Verkinderen L, De Pooter C, Dirix LY, van Dam PA. 2002. Sentinel Node Metastasis in the Groin Detected by Technetium- Labeled Nannocolloid in a Patient with Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, 86 (3):358-360.
- Heller PB, Malfetano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. 1990. Clinical-Pathologic Study of Stage IIB, III, and IVA Carcinoma of the Cervix: Extended Diagnostic Evaluation for Paraaortic Node Metastasis-A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 38:425-430.
- Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. 2003. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LAVRH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 90:505-511.

- Iversen T, Aas M. 1982. Pelvic Lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -Colloid in Lymph Node Metastases. *European Journal of Nuclear Medicine*, 7:455-457.
- Jennings OGN, Soeters RP, Tiltman AJ, van Wijk AL, Dehaeck K, Bloch B, Lombard CJ. 1992. The natural history of carcinoma of the cervix in young women. *South African Medical Journal*, 82 (5):351-354.
- Kamprath S, Possover M, Schneider A. 2000. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182 (6):1648.
- Kenter GG, Hellebrekers BWJ, Zwinderman KH, van de Vijver M, Peter LAW, Trimboos JB. 2000. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79 (1):72-76.
- Kitigawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Matsuda J, Kumai K, Ikeda T, Kubo A, Kitajima M. 2001. Laparoscopic Detection of Sentinel Lymph Nodes in Gastrointestinal Cancer: A Novel and Minimally Invasive Approach. *Annals of Surgical Oncology*, 8 (9S):86S-89S.
- Klemm P, Marnitz S, Köhler C, Braig U, Schneider A. 2005. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecologic Oncology*, 99:101-105.
- Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A. 2004. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 pelvic and /or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecologic Oncology*, 95 (1):52-61.
- Kolbenstvedt A, Kolstad P. 1974. Pelvic Lymph Node Dissection Under Perioperative Lymphographic Control. *Gynecologic and Oncology*, 2:39-59.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. 1998. The sentinel node in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 339 (14):941-946.

- Kühn T, Heilmann V, Kreienberg R. 2001. Sentinel-Node-Biopsie bei gynäkologischen Malignomen. In: Hrsg. Gynäkologische Malignome. Aufl. 163-174.
- Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, Leblanc E, Querleu D. 2003. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid. *Gynecologic Oncology*, 89:84-87.
- Landoni F, Maneo A, Colombo N, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. 1997. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet*, 350:535-540.
- Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, Koelbl H. 2001. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *British Journal of Cancer*, 85 (6):791-794.
- Levenback C. 2000. Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification: Gynecologic Applications. *Recent Results in Cancer Research*, 157:150-158.
- Levenback C, Coleman RL, Burke T, Lin W, Erdman W, Deacers M, Delpassand E. 2002. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification in Patients With Cervix Cancer Undergoing Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (688-693)
- Leveuf J, Herrenschmidt A, Godard H. 1933. L`envahissement des ganglions dans les cancers du col de l`utérus. *Bulletin De Cancer*, XXII:239-284.
- Lin YS, Tzeng CC, Huang KF, Kang CY, Chia CC, Hsieh JF. 2005. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 15:273-277.
- Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ, Edelman BL, Garrido BJ, Hirschtritt TR, Perlman RM, Fry WA. 2000. Intraoperative Radioisotope Sentinel Lymph Node Mapping in Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 70:384-390.

- Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. 1999. Modified Radical Hysterectomy in the Treatment of Early Squamous Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, 72:183-186.
- Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. 2001. Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, 80 (2):254-257.
- Mangan CE, Rubin SC, Rabin DS, Mikuta JJ. 1986. Lymph node nomenclature in Gynecologic Oncology. *Gynecologic Oncology*, 23:222-226.
- Marchiole P, Buenerd A, Scoazec JY, Dargent D, Mathevet P. 2004. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 100 (10):2154-2159.
- Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Schneider A. 2005. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, submitted
- Martimbeau PW, Kjorstad KE, Kolstad P. 1978. Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium Hospital, 1968-1970: Results of treatment and major complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 131 (4):389-394.
- Martimbeau PW, Kjorstad KE, Iversen T. 1982. Stage IB Carcinoma of the Cervix, The Norwegian Radium Hospital: II. Results when Pelvic Nodes Are Involved. *Obstetrics and Gynecology*, 60 (2):215-218.
- Martinez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pèrez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. 2003. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecologic Oncology*, 92:845-850.
- Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevelde P. 2000. First Report of Lymphatic Mapping with Isosulfan Blue Dye and Sentinel Node Biopsy in Cervical Cancer. *Anticancer Research*, 20 (2B):1133-1134.
- Meigs JV. 1945. The Wertheim operation for carcinoma of the cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 49:542-553.

- Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. 1998. Lymphatic Spread in Stage Ib and II Cervical Carcinoma: Anatomy and Surgical Implications. *Obstetrics and Gynecology*, 91 (3):360-363.
- Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, Duvillard P. 1999. Interest of Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Patients with Stage IB and II Cervical Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 73:106-110.
- Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. 1992. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*, 127:392-399.
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang H, Glass EC, Cochran AJ. 1999. Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma. *Annals of surgery*, 230 (4):453-465.
- Niikura H, Okamura C, Akahira J, Takano T, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. 2004. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue. *Gynecologic Oncology*, 94:528-532.
- Nogales F, Botella-Llusià J. 1965a. The frequency of invasion of the lymph nodes in cervical cancer of the uterine cervix. *American Journal of Clinical Oncology*, 93 (1):91-94.
- Nogales F, Botella-Llusià J. 1965b. The frequency of invasion of the lymph nodes in cervical cancer of the uterine cervix. *American Journal of Clinical Oncology*, 93 (1):91-94.
- Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. 1985. Pelvic Lymph Node Metastasis of Uterine Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, 27:150-158.
- O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. 2000. Intraoperative Lymphatic Mapping in Cervix Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: A pilot Study. *Gynecologic Oncology*, 79 (2):238-243.
- Peters WAI, Liu PY, Barrett RJI, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami LGP, Gordon WJ, Alberts DS. 2000. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant

- therapy after radical surgery and high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, 18 (8):1606-1613.
- Pijpers R, Buist MR, van Lingen A, Dijkstra J, van Diest PJ, Teule GJJ, Kenemans P, Verheijen RHM. 2004. The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31 (11):1480-1486.
- Plante M, Renaud M-C, Tetu B, Harel F, Roy M. 2003. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 91:494-503.
- Plentl A, Friedman EA. 1971. Lymphatics of the cervix uteri. In: Plentl A, Friedman EA, Hrsg. *The lymphatic system of the female genitalia*. Aufl. Philadelphia: WB Saunders, 75-84.
- Possover M. 2001. *Chirurgische Anatomie des weiblichen Beckens*. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter.
- Potter ME, Alvarez RD, Shingleton HM, Soong S-J, Hatch KD. 1990. Early Invasive Cervical Cancer with Pelvic Lymph Node Involvement: To Complete or Not to Complete Radical Hysterectomy? *Gynecologic Oncology*, 37:78-81.
- Reiffenstuhl G. 1957. *Das Lymphsystem des weiblichen Genitale*. 1te Aufl. München, Berlin, Wien: Verlag Urban & Schwarzenberg.
- Rhim C-C, Park J-S, Bae S-N, Namkoong S-E. 2002. Sentinel Node Biopsy as an Indicator for Pelvic Nodes Dissection in Early Stage Cervical Cancer. *J Korean Med Sci*, 17:507-511.
- Rob L, Charvat M, Robova H, Strnad P, Pluta M, Schlegerova D. 2004. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. *Ceska Gynekol*, 69 (4):273-277.
- Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, Hrehorcak M. 2005. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, xx article in press (xxx):xxx-xxx.
- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto T, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. 1999. Incidence and Distribution Patern

- of Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Patients with Stages IB, IIA, and IIB Cervical Carcinoma Treated with Radical Hysterectomy. *Cancer*, 85 (7):1547-1554.
- Schneider A, Dürst M, Brandstädt A. 2002. Uterus III - 2 Zervixkarzinom
Prospektive, klinische Multizenterstudie zur Etablierung des HPV-mRNA Nachweises im Sentinellymphknoten als Prognosefaktor der Rezidivneigung bei Patientinnen nach Operation des Zervixkarzinoms mit negativem Nodalstatus
- Sherif A, De La Torre M, Malmström P-U, Thörn M. 2001. Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *The Journal of Urology*, 166:812-815.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. 1999. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*:728-733.
- Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Ferrari Siqueira C, Barroso A, Rossi TMFF, Salgado Pedrosa M, Miranda D, Cunha Melo JR. 2005. Sentinel node detection in cervical cancer with ^{99m}Tc-phytate. *Gynecologic Oncology*, 97:588-595.
- Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. 1995. Cervical Carcinoma: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Staging. *Obstetrics and Gynecology*, 886 (1):43-50.
- Tanis PJ, Horenblas S, Valsés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE. 2002. Feasibility of sentinel node lymphoscintigraphy in stage I testicular cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*, 29 (5):670-673.
- Taussig J. 1943. Iliac Lymphadenectomy for Group II Cancer of the Cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 45:733.
- Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. 2000. Sentinel Node Dissection and Ultrastaging in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Gynecologic Oncology*, 76:40-44.

- Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. 1990. Prognostic Significance of Single versus Multiple Lymph Node Metastases in Cervical Carcinoma Stage IB. *Gynecologic Oncology*, 39:175-180.
- Torhorst J, Freudenberg N, Riede U-N. 2004. Weibliches Genitalsystem und Plazenta. In: Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 891-894.
- Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, Dirix L, Verkinderen L. 2003. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: A feasibility study. *Int J Gynecol Cancer*, 13:182-186.
- Verheijen RHM, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. 2000. Sentinel Node Detection in Cervical Cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 96 (1):135-138.
- Wharton JT, Jones III HW, Day TG, Rutledge FN, Fletcher GH. 1977. Preirradiation Celiotomy and Extended Field Irradiation for Invasive Carcinoma of the Cervix. *Obstetrics and Gynecology*, 49 (3):333-338.
- Whitney CW, Stehmann FB. 2000. The Abandoned Radical Hysterectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 79:350-356.
- Wydra D, Sawicki S, J. E, Romanowicz G. 2003. The influence of depth of marker administration o sentinel node detection in cervical cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 6 (2):131-133.
- Zeit PR, Wilcoxon G. 1950. In vivo coloring of pelvic lymph nodes with india ink. *American Journal of Clinical Oncology*, 59 (5):1164-1166.
- Zervos EE, Burak WEJ. 2002. Lymphatic Mapping in Solid Neoplasms: State of the Art. *Cancer Control*, 9 (3):189-202.
- zur Hausen H. 1996. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta*, 1288:F55-F78.
- zur Hausen H. 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Cancer*, 2:342-350.

9 Anhang

Lebenslauf

Name, Vorname	Bongardt, Stefanie
Geburtsdatum	29.05.1980
Geburtsort	Rodewisch
01.09.1986 – 31.08.1992	Polytechnische Oberschule Sigmund-Jähn Klingenthal
01.09.1992 – 03.07.1998	Gymnasium Klingenthal
03.07.1998	Abitur
01.10.1998 – 21.10.2004	Studium der Humanmedizin Friedrich-Schiller-Universität Jena
21.10.2004	Staatsexamen
17.11.2004	Approbation
seit 01.03.2005	Ärztin in Weiterbildung Innere Medizin DRK-Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein
Jena, 01.10.2006	

Stefanie Bongardt

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Schneider, M.P.H. und Herrn PD Dr. med. Köhler, dass diese Arbeit doch noch einen Abschluss gefunden hat.

Herzlichen Dank an Frau Dalkowski für die Erstellung der topographischen Skizzen.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Familie für ihre unendliche Geduld und immerwährende Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. A. Schneider, M.P.H.

PD Dr. med. C. Köhler

Dr. med. C. Altgassen,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 01.10.2006

Stefanie Bongardt